

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

**Untersuchung der Arbeitsweise, Sicherheitsstandards und
Umgebungskontaminationen bei der Verabreichung von Zytostatika
in onkologischen Praxen und Tageskliniken**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bettina Kopp

aus
Bühl/Baden

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dennis Nowak
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Wolfgang Hiddemann Prof. Dr. med. Josef Eberle
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. rer. nat. Rudolf Schierl
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	19.11.2012

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Zytostatika in der Tumorthherapie	6
1.2	Zytostatika als Gefahrstoffe am Arbeitsplatz	9
1.3	Rechtliche Grundlagen	11
1.4	Messmethoden zur Bestimmung von Zytostatika	14
2	Ziele der Studie	15
2.1	WIPON-Studie	15
2.2	Biomonitoring-Studie	15
3	Methoden	16
3.1	WIPON-Studie	16
3.1.1	Aktuelle Anzahl onkologischer Praxen	16
3.1.2	Fragebogen	16
3.1.3	Wischproben	18
3.1.4	Wiederholungsmessungen	22
3.1.5	Deskriptive Auswertung und Korrelationsanalysen	22
3.2	Biomonitoring-Studie	24
3.2.1	Studienteilnehmer	24
3.2.2	Fragebogen	24
3.2.3	Wischproben	25
3.2.4	Urinproben	25
3.2.5	Deskriptive Auswertung	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Anzahl onkologischer Praxen mit Zytostatika-Applikation in Bayern	27
4.2	Einsatz von Zytostatika in der Tumorthherapie	28
4.2.1	Gynäkologie	29
4.2.2	Gastroenterologie	32
4.2.3	Urologie	35
4.2.4	Hämato-Onkologie	37
4.2.5	Kinderonkologie	40
4.3	WIPON-Studie	42
4.3.1	Deskriptive Auswertung der Fragebögen	42
4.3.2	Angaben über verabreichte Zytostatika	69
4.3.3	Wischproben	72
4.3.4	Wiederholungsmessungen	93
4.3.5	Korrelationsuntersuchungen	94

4.4	Biomonitoring-Studie	103
4.4.1	Wischproben	103
4.4.2	Urinproben	107
4.4.3	Korrelationsuntersuchungen	108
5	Diskussion	109
5.1	WIPON-Studie	109
5.1.1	Arbeitsweise	109
5.1.2	Wischproben	112
5.1.3	Korrelationsuntersuchungen	117
5.1.4	Grenzwerte und Benchmarking-Systeme	121
5.2	Biomonitoring-Studie	126
5.2.1	Wischproben	126
5.2.2	Urinproben	127
6	Fazit für die Praxis	132
7	Zusammenfassung	133
8	Literatur	136
9	Anhang	145
9.1	Abbildungsverzeichnis	145
9.2	Tabellenverzeichnis	148
9.3	Abkürzungsverzeichnis	150
9.4	Fragebogen WIPON-Studie	151
10	Danksagung	158

1 Einleitung

Nach Schätzungen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und des Robert Koch-Instituts erkrankten in Deutschland im Jahr 2006 426.800 Menschen neu an Krebs, für das Jahr 2010 ging man von 450 000 Neuerkrankungen aus. Jeder vierte Todesfall in Deutschland war 2006 durch Krebs bedingt. Somit stellen Tumore nach Herz-Kreislauf-erkrankungen die zweithäufigste Todesursache dar.

Unter Tumoren versteht man Neubildungen von Körpergewebe, die durch Fehlregulationen des Zellwachstums entstehen. Sie können jegliche Art von Gewebe betreffen, können gutartig (benigne) oder bösartig (maligne) sein und zeichnen sich durch spontanes, enthemmtes, autonomes und irreversibles Überschusswachstum von körpereigenen Zellen aus. Bösartige Tumore sind zusätzlich durch invasives, destruktives Wachstum und durch Metastasierung gekennzeichnet. Während bei lokalen Tumoren die chirurgische Entfernung und die Strahlentherapie die wichtigsten Behandlungsmethoden darstellen, ist bei disseminierten Tumoren, bei Metastasen und ausgedehnten Rezidiven die medikamentöse Therapie von besonderer Bedeutung. Diese umfasst die Behandlung mit klassischen Zytostatika, Hormonen, Antikörpern oder immunmodulatorisch wirksamen Substanzen.

1.1 Zytostatika in der Tumorthherapie

Zytostatika bilden eine chemisch heterogene Gruppe pharmakologisch zytotoxischer Substanzen, die das Wachstum und die Vermehrung von funktionell aktiven Zellen hemmen oder erheblich verzögern. Sie führen zu Veränderungen der Struktur und Funktion des genetischen Materials oder greifen hemmend in andere Stoffwechselvorgänge ein, wie z.B. die Synthese der Basenbausteine der DNA. Zytostatika können anhand ihrer unterschiedlichen Wirkungsweisen und Angriffspunkte unterschieden werden (Tabelle 1).

Aufgrund der physiologischen Ähnlichkeit von Tumorzellen und gesunden Zellen werden bei der Gabe von Zytostatika auch gesunde, vor allem wachstumsintensive Zellen geschädigt. Deshalb sind als Nebenwirkungen hauptsächlich schädigende Effekte auf das Knochenmark, die Epithelzellen des Magen-Darm-Trakts, die Keimzellen und die Haarfollikel zu erwarten. Knochenmarksuppression, Mukositis und Stomatitis sowie Haarausfall zählen zu den typischen unerwünschten Wirkungen einer Chemotherapie. Unter lokaler Einwirkung von Zytostatika können verschiedene lokale Reaktionen, wie Sensibilisierung oder reizende Effekte (Rötung, Brennen, Juckreiz, etc.), bis hin zu Nekrotisierungen auftreten.

Zytostatika besitzen aufgrund ihrer genotoxischen Wirkmechanismen teilweise selbst kanzerogene, mutagene und reproduktionstoxische Eigenschaften. Das Risiko der Entstehung von Zweittumoren (z.B. Leukämien, Blasentumore) ist eine gefürchtete Nebenwirkung der Chemotherapie [1-5] und wird bei behandelten Krebspatienten auf etwa 3 % geschätzt. Vorwiegend treten diese nach lang andauernden Behandlungen und hohen Zytostatikadosen, vor allem unter der Therapie mit Alkylantien, auf.

Tabelle 1: Einteilung und Wirkmechanismen antineoplastisch wirksamer Substanzen (zur parenteralen Applikation)

Quelle: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie [6], Taschenbuch Onkologie: Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2010/2011 [7]

Wirkstoffklasse	Untergruppe	Wirkstoffe	Wirkmechanismus
Alkylantien	Stickstoff-Lost-Verbindungen	Cyclophosphamid, Ifosfamid, Melphalan, Bendamustin	(bifunktionelle) Alkylierung verschiedener Zellbestandteile wie DNA, RNA und Proteine. Dies führt zu DNA-Intra- und DNA-Interstrangvernetzung, DNA-Protein-Vernetzungen mit der Folge von DNA-Strangbrüchen und Hemmung der DNA-, RNA- und Proteinsynthese
	Ethylenimine	Thiotepa	
	Alkylsulfonate	Busulfan, Treosulfan	
	Nitrosoharnstoffe	Carmustin, Lomustin, Nimustin	
	Tetrazine	Dacarbazin, Temozolomid	
Antimetabolite	Folsäure-antagonisten	Methotrexat	Hemmung der Dihydrofolatreduktase und Thymidylat-Synthase führt zur Hemmung des C1-Stoffwechsels und somit der Thymidin-, Purin-, Methionin- und Serinsynthese
	Purin-Analoga	Pemetrexed	Hemmung der Thymidylat-Synthase und somit Hemmung des C1-Stoffwechsels
		Ralitrexed, Clofarabin	Einbau als falsche Base in DNA und RNA und somit Hemmung der DNA- und RNA-Synthese
	Purin-Analoga	Fludarabin, Nelarabin	Einbau als falsche Base in DNA und RNA, somit Hemmung der DNA- und RNA-Synthese und „Feedback-Hemmung“ der Purinsynthese
	Pyrimidin-Analoga	5-Fluorouracil, Cytarabin	Hemmung der Thymidylat-Synthase, Einbau als falsche Base in DNA und RNA
			Einbau als falsche Base in DNA, folglich Hemmung der DNA-Polymerase und damit Blockade der DNA-Kettenverlängerung
		Gemcitabin	Einbau als falsche Base in DNA führt zum Abbruch der DNA Synthese
		Azacytidin	multiple Mechanismen: Einbau in DNA und RNA, Hemmung der DNA-, RNA- und Proteinsynthese, Aktivierung des DNA-Damage-Pathways und Hypomethylierung der DNA
Mitose-hemmstoffe	Vinca-Alkaloide	Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinflunin, Vinorebin	Bindung an mikrotubuläre Proteine und Blockade der Ausbildung des Spindelapparats und damit Störung der Mitose
	Taxane	Docetaxel, Paclitaxel, Cabazitaxel	pathologische Bildung und Stabilisierung von Mikrotubuli – Verhinderung der Depolymerisation und damit Störung der Mitose
Topoisomerase-hemmstoffe	Podophyllin-derivate	Etoposid /-phosphat, Teniposid	Hemmung der Topoisomerase II (Enzym zum Öffnen und Verschließen des Doppelstrangs)
	Camptothecin-derivate	Irinotecan, Topotecan	Hemmung der Topoisomerase I (Enzym zum Verknüpfung von Einzelsträngen)

Fortsetzung Tabelle 1

Wirkstoffklasse	Untergruppe	Wirkstoffe	Wirkmechanismus
Antibiotika	Anthrazykline	Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin	Interkalation in Doppelhelix der DNA, dadurch Störung der DNA- und RNA-Synthese Strangbrüche durch Hemmung der Topoisomerase II und Radikalbildung
	Actinomycine	Dactinomycin	Interkalation in DNA, dadurch Hemmung der RNA- und Proteinsynthese, Hemmung der Topoisomerase II
		Mitoxantron, Amsacrin	Interkalation in DNA und Interaktion mit Topoisomerase II → DNA-Strangbrüche
		Mitomycin C	bifunktionelle Alkylierung der DNA
		Bleomycin	DNA-Fragmentierung (über Radikalmechanismus) und DNA-Synthesehemmung
sonstige Zytostatika	Platinverbindungen	Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin	Quervernetzung der DNA-Einzel- und Doppelstränge
		Asparaginase	intravasaler Abbau von Asparagin, das in bestimmten malignen lymphatischen Zellen nicht synthetisiert werden kann
		Arsentrioxid	Differenzierungsinduktion, Apoptose und DNS-Fragmentierung von PML-RARα positiven Zellen bei akuter Promyelozytenleukämie, antiangiogenetische Wirkung
monoklonale Antikörper		Alemtuzumab	Zielstruktur: CD52-Glykoprotein auf T- und B-Zellen
		Bevacizumab	Neoangiogenesehemmer (VEGF)
		Catumaxumab	Zielstruktur: EpCAM
		Cetuximab	Zielstruktur: EGF-Rezeptor
		Ipilimumab	Zielstruktur: CTLA-4 (Verstärker der T-Zell-Funktion)
		Panitumumab	Zielstruktur: EGF-Rezeptor
		Rituximab	Zielstruktur: CD20-Antigen (B-Lymphozyten)
		Trastuzumab	Zielstruktur: HER2-Rezeptor
niedermolekulare Kinase-Inhibitoren		Temsirolimus	Zielstruktur: mTOR
sonstige		Bortezomib	Blockade des 26S-Proteasoms, Aufhebung der Apoptose-Blockade

1.2 Zytostatika als Gefahrstoffe am Arbeitsplatz

Unter den unerwünschten Wirkungen, die nicht nur für den Patienten, sondern auch für beruflich exponierte Personen eine Gesundheitsgefahr darstellen, gebührt den krebs-erzeugenden (cancerogenen), erbgutverändernden (mutagenen) und fortpflanzungs-gefährdenden (reproduktionstoxischen) Eigenschaften (CMR-Eigenschaften) besondere Aufmerksamkeit. Neben den klassischen Zytostatika sind diese Effekte auch bei monoklonalen Antikörpern und Vertretern von Arzneistoffgruppen wie Antibiotika, Immunsuppressiva oder Virustatika vorzufinden.

Seit den 70er Jahren ist die potentielle Gesundheitsgefahr für Beschäftigte durch die Aufnahme von Zytostatika Gegenstand wissenschaftlicher Forschungsarbeiten. In der Literatur wurde über das Auftreten akuter Effekte, wie Haarausfall, Hautausschläge und Benommenheit, berichtet [8-10]. Einzelne Untersuchungen zur Langzeittoxizität ergaben einen Zusammenhang zwischen Tumorerkrankungen und der beruflichen Exposition mit Zytostatika [11-13]. Auch konnten in verschiedenen Studien bei Beschäftigten, die Tätigkeiten mit Zytostatika ausübten, negative Auswirkungen auf die Fortpflanzung nachgewiesen werden. Es war ein erhöhtes Risiko für spontane Fehlgeburten [14-18], für Fehlbildungen [19] und für ein niedriges Geburtsgewicht des Kindes [20] zu erkennen. Zudem wurde von einem erhöhten Risiko für ektope Schwangerschaften ausgegangen [21, 22] und über Fälle von Unfruchtbarkeit oder Zyklusstörungen [23] berichtet.

In zahlreichen Studien wurden die Beanspruchungsreaktionen durch Zytostatika als genotoxische Stoffe auf genetisches Material untersucht. Dies erfolgte beispielsweise durch die Bestimmung von Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatid-Austauschraten, durch den Nachweis von Mikronuklei, Punktmutationen oder DNA-Strangbrüchen. Aktuelle Studien zeigten, dass trotz der Verwendung von Schutzmaßnahmen immer noch nachweisbare Mengen an Zytostatika in den Körper der Beschäftigten aufgenommen werden, die zu Schädigungen des Erbmateriels führen können [24-29]. Diese Ergebnisse bestätigten sich im Belastungsmonitoring. Bei pharmazeutischem Personal und Krankenschwestern, die in die Zubereitung und Verabreichung von Zytostatika involviert waren, konnten Zytostatika oder deren Abbauprodukte im Urin nachgewiesen werden [30-36]. Auch wurde eine Exposition beim Reinigungspersonal oder Personen, die keinen unmittelbaren Umgang mit den Substanzen hatten, detektiert, was für eine sekundäre Exposition aus Umgebungskontaminationen spricht [33, 37-39].

Mittels Wischproben konnten teils erhebliche Kontaminationen der Oberflächen und Gegenstände im Arbeitsbereich von Apotheken mit Zytostatika-Zubereitung, onkologischen Stationen und Tageskliniken nachgewiesen werden. Trotz Einführung von standardisierten Arbeitsweisen, der Verwendung von Schutzmaßnahmen und des Einsatzes von geschulten Mitarbeitern waren Zytostatika-Rückstände auf Arbeitsflächen, Fußböden und Gegenständen zu verzeichnen [40-47]. Da die Aufnahme über die Haut die wichtigste Expositionsroute darstellt, erweisen sich Flächenkontaminationen für die Beschäftigten als bedeutende Kontaminationsquellen, vor allem dann, wenn Schutzhandschuhe nicht konsequent getragen werden.

In den nächsten Jahren ist mit einer kontinuierlichen Zunahme des Einsatzes von Zytostatika und deshalb mit einem steigenden Risiko für die Beschäftigten aufgrund erhöhter Applikationszahlen zu rechnen. Dies lässt sich einerseits durch das zunehmende Lebensalter der Bevölkerung in Deutschland und dem damit verbundenen voraussichtlichen Anstieg an Krebserkrankungen erklären. Andererseits kommen Zytostatika auch verstärkt bei anderen Erkrankungen zum Einsatz (z.B. Methotrexat in der Rheumabehandlung oder Mitoxantron und Cyclophosphamid in der Therapie der Multiplen Sklerose). Neu ist zudem der Einsatz dieser Medikamentengruppe in der Veterinärmedizin.

Exponierte Personen sind neben den Beschäftigten in Apotheken, Kliniken, Arzt- und Tierarztpraxen auch das Reinigungs-, Entsorgungs- oder Transportpersonal. Aber auch Mitarbeiter in Alten- und Pflegeheimen sowie in ambulanten Pflegediensten kommen wahrscheinlich immer häufiger mit entsprechenden Substanzen in Kontakt.

1.3 Rechtliche Grundlagen

Nach dem Bewertungskonzept der Europäischen Union (Richtlinie 67/548/EWG Anhang VI) werden kanzerogene, mutagene und reproduktionstoxische Arbeitsstoffe (CMR-Stoffe) in drei verschiedenen Kategorien eingestuft. Der Kategorie 1 sind Stoffe zugeordnet, die beim Menschen bekannterweise krebserzeugend wirken. Kategorie 2 enthält Substanzen, die als krebserzeugend für den Menschen angesehen werden sollten. Diese Annahme beruht im Allgemeinen auf geeigneten Langzeit-Tierversuchen oder sonstigen relevanten Informationen. Stoffe, die wegen möglicher krebserzeugender Wirkung beim Menschen Anlass zur Besorgnis geben, über die jedoch nicht genügend Informationen für eine befriedigende Beurteilung vorliegen, werden der Kategorie 3 zugeordnet. Die entsprechenden EU-Kategorien für erbgutverändernde und reproduktionstoxische Stoffe sind analog aufgebaut.

Es existieren zahlreiche weitere Einstufungs- und Bewertungsmodelle für CMR-Stoffe, beispielsweise von der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG) und der amerikanischen Occupational Safety and Health Association (OSHA). Tabelle 2 gibt Beispiele der gefährstoffrechtlichen Zuordnung einiger Zytostatika nach den Einstufungskriterien der International Agency for Research on Cancer (IARC) [48].

Tabelle 2: Beispiele der gefährstoffrechtlichen Zuordnung von Zytostatika nach IARC

Kategorie	Beispiele für Zytostatika
Kategorie 1 (humane Karzinogene)	Chlorambucil, Cyclophosphamid, Melphalan, Thiotepa, Treosufan
Kategorie 2a (vermutlich humane Karzinogene)	Azacitidine, Carmustin, Lomustin, Cisplatin, Doxorubicin, Etoposid, Teniposid,
Kategorie 2b (mögliche humane Kanzerogene)	Amsacrin, Bleomycin, Dacarbazin, Mitomycin C, Mitoxantron, Streptozotocin
Kategorie 3 (nicht klassifiziert als humane Karzinogene)	5-Fluorouracil, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Vinblastin, Vincristin

Kanzerogene, mutagene und reproduktionstoxische Effekte sind in der Regel nicht an eine Mindestdosis gebunden. Bei Patienten überwiegt der therapeutische Benefit die toxischen Effekte dieser Arzneistoffgruppe, bei beruflich exponierten Personen können diese Effekte jedoch nicht toleriert werden. Derzeit gibt es keine wissenschaftlich belegten Dosis-Wirkungsbeziehungen hinsichtlich des CMR-Potentials der Zytostatika für aufgenommene Mengen weit unterhalb der therapeutischen Dosis. Gleichwohl rechtfertigen die bisher bekannten Eigenschaften dieser Medikamentengruppe, dass Schutzmaßnahmen für die Beschäftigten ergriffen werden, die mit Zytostatika in Kontakt kommen.

Zum Mitarbeiterschutz beim Umgang mit Gefahrstoffen (einschließlich Zytostatika) und zur Minimierung des gesundheitlichen Risikos wurden zahlreiche Richtlinien und Gesetze erlassen (Gefahrstoffverordnung, Chemikaliengesetz, Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 525), Arbeitsschutzgesetz, etc.). Die Gefahrstoffverordnung verpflichtet den Arbeitgeber grundsätzlich vor Beginn der Arbeiten und in regelmäßigen Abständen die Arbeitsbedingungen und Gefährdungen bei Tätigkeiten mit Zytostatika zu bewerten und gegebenenfalls Maßnahmen zur Verbesserung zu ergreifen. Die Gefährdungsbeurteilung stellt somit einen zentralen Schritt in einem Arbeitszyklus dar, der dazu dient, die gesundheitlichen Aspekte der Arbeitssituation zu verbessern. Zunächst muss der Arbeitgeber alle für die Gefährdungsbeurteilung notwendigen Informationen sammeln (z.B. aus Sicherheitsdatenblättern, Fachinformationen der Hersteller) und die relevanten Gefährdungen systematisch ermitteln und bewerten. Im nächsten Schritt werden die aus den Gefährdungen abgeleiteten notwendigen technischen, organisatorischen und persönlichen Schutzmaßnahmen festgelegt und umgesetzt. Ihre Wirksamkeit muss in regelmäßigen Abständen kontrolliert und gegebenenfalls angepasst werden, damit die Beschäftigten dauerhaft und effektiv geschützt sind. Der Arbeitgeber hat zusätzlich dafür Sorge zu tragen, dass den Beschäftigten eine schriftliche Betriebsanweisung zur Verfügung steht. Diese leitet sich als arbeitsplatzbezogene Maßnahme aus der Gefährdungsbeurteilung ab. Zudem muss er sicherstellen, dass die Beschäftigten über die auftretenden Gefährdungen und geeigneten Schutzmaßnahmen vor Beginn ihrer Beschäftigung und danach mindestens jährlich mündlich unterwiesen werden.

Zahlreiche nationale und internationale Institutionen veröffentlichten praxisbezogene Handlungsempfehlungen zum sicheren Umgang mit Zytostatika, mit dem Ziel, die Arbeitsweise zu optimieren und die Exposition der Beschäftigten so gering wie möglich zu halten. Beispiele für entsprechende Empfehlungen sind das Merkblatt M620 (Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW)), die Broschüre „Tätigkeiten mit Zytostatika, ein Leitfaden für die Praxis“ (Regierung von Oberbayern) oder auch internationale Empfehlungen wie z.B. der NIOSH-Alert, Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings (National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)) oder das OSHA Technical Manual Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs (Occupational Safety and Health Administration (OSHA)). Tabelle 3 gibt einen Überblick über vorgeschlagene Sicherheitsmaßnahmen und Arbeitspraktiken bei der Verabreichung von Zytostatika.

Tabelle 3: Handlungsempfehlungen zur Verbesserung der Arbeitspraxis beim Umgang mit Zytostatika [49, 50]

Bereich	Empfehlungen
Allgemein	<ul style="list-style-type: none"> - Hektik vermeiden - Umgang mit Zytostatika ausschließlich durch unterwiesene Mitarbeiter - Dekontaminations-Set ("Spill-Kit") für den Fall einer unbeabsichtigten Freisetzung bereit halten
Zytostatika-Zubereitungen	<ul style="list-style-type: none"> - Zubereitung der Zytostatika in spezialisierten Apotheken - Zytostatika in Kunststoffflaschen oder –beutel zubereiten, nicht in Glasflaschen - Zubereitungen sollten bereits mit einem konnektierten, mit Trägerlösung befüllten Infusionsbesteck oder einem Koppelsystem bestückt aus der Apotheke angeliefert werden - Nach der Zubereitung die Zytostatika einzeln in Einschweißfolie bzw. Folienbeutel verpacken
Lagerung	<ul style="list-style-type: none"> - Räumlich getrennt von anderen Medikamenten oder Produkten - An definierten Plätzen, die nur für diesen Zweck verwendet werden
Vorbereitung	<ul style="list-style-type: none"> - Die Vorbereitung sollte an einem Arbeitsplatz abseits vom allgemeinen Stationsbetrieb, mit möglichst wenig Durchgangsverkehr und ohne Zugluft, stattfinden - Saugfähige, nach unten undurchlässige Schutzunterlagen zum Schutz der Arbeitsfläche verwenden - Arbeitsflächen zur Vorbereitung sollten ausschließlich für Tätigkeiten im Umgang mit Zytostatika genutzt werden, um Verschleppungen und Eigenkontamination zu vermeiden - Das Infusionsbesteck mit Trägerlösung entlüften, nicht mit Zytostatikalösung - Das Infusionsbesteck wegen Auslaufgefahr nur in stehende Behälter einstecken, keine hängenden Flaschen anstechen
Verabreichung	<ul style="list-style-type: none"> - Zu- und Abläufe sollten keine Undichtigkeiten aufweisen - sichere Verbindungs- und Überleitungssysteme (Luer-Lock-Anschlüsse) verwenden - Das Umstecken von Infusionssystemen grundsätzlich vermeiden: Infusionssysteme bevorzugen, welche die gesamte Applikation in einem geschlossenen System ermöglichen - Die Infusion leerlaufen lassen und anschließend mit Trägerlösung nachspülen - Unter Verwendung von Tupfern das Infusionssystem vom Zugang des Patienten dekonnectieren - Verabreichung der Zubereitungen über einer saugfähigen und nach unten undurchlässigen Unterlage (z.B. kleine Einmal-Krankenunterlage)
Entsorgung	<ul style="list-style-type: none"> - Sammelbehältnisse für Zytostatika-Abfälle in unmittelbarer Nähe zum Vorbereitungs- bzw. Applikationsort aufstellen - Die leeren Infusionsbehältnisse und das Infusionssystem nicht voneinander trennen, komplett entsorgen - Spritzen und Kanülen nach Injektion nicht trennen, kein Recapping
Reinigung	<ul style="list-style-type: none"> - Separate Reinigungsausrüstung für Bereiche, in denen ein Umgang mit Zytostatika stattfindet - Einmalartikel verwenden - Frisch- und Schmutzwasser trennen
Persönliche Schutzausrüstung	<ul style="list-style-type: none"> - Immer Handschuhe tragen - Nach Kontamination sofort Handschuhe wechseln - Vorne geschlossene Schutzkittel oder bereichseigene Kleidung tragen - Gegebenenfalls Schutzbrille mit Seitenschutz beim Vorbereiten von zytostatikahaltigen Lösungen, Tabletten, etc. und beim Handhaben von kontaminierten Materialien verwenden

1.4 Messmethoden zur Bestimmung von Zytostatika

Zur Untersuchung der Zytostatikabelastung stehen prinzipiell zwei Möglichkeiten zur Verfügung: Innere Belastungen der Beschäftigten lassen sich mittels Biomonitoring erfassen, externe Belastungen durch Umgebungsmonitoring. Beide Verfahren geben einen unterschiedlichen Einblick in die Belastungssituation und bieten Vor- und Nachteile, die in der Auswertung der Ergebnisse entsprechend berücksichtigt werden müssen. Beim Biomonitoring unterscheidet man zwischen dem Belastungs- und Beanspruchungsmonitoring. Bei Erstem wird das Zytostatikum selbst oder ein bekanntes Stoffwechselprodukt im biologischen Material (Urin, Blut) der Beschäftigten nachgewiesen. Dieses Nachweisverfahren steht als etablierte und validierte Methode für nur wenige Zytostatika zur Verfügung (z.B. Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methotrexat, Doxorubicin). Zudem liegen die Untersuchungsergebnisse häufig unterhalb der Nachweisgrenze. Momentan findet das Belastungsmonitoring überwiegend bei wissenschaftlichen Fragestellungen Anwendung. Beim Beanspruchungsmonitoring wird die Wirkung der Zytostatika auf das genetische Material untersucht. Typische Bestimmungsverfahren sind die Schwesterchromatid-Austauschrate, die Mikrokernrate und die Chromosomen-Aberrationen. Ein Nachteil dieser Verfahren ist deren Unspezifität: Diese Effekte können auch durch Einflüsse wie Rauchen, verschiedene Medikamente oder Nahrungsmittel hervorgerufen werden. Diese Störanfälligkeit macht es schwierig, Einzelergebnisse zu beurteilen. Zudem lässt das Effektmonitoring, wie auch das Belastungsmonitoring, die Frage nach dem Expositionsquelle der Beschäftigten unbeantwortet.

Die Kontaminationssituation der Arbeitsplatzumgebung kann mithilfe eines Umgebungsmonitorings erfasst werden. Oberflächenbelastungen von Arbeitsflächen, Fußböden und Gegenständen lassen sich durch Wischproben bestimmen, Raumluftmessungen dienen der Detektion von luftgetragenen bzw. gasförmigen Zytostatika. Rückschlüsse auf die tatsächliche Belastung der Beschäftigten sind hierbei nicht möglich. Wischproben haben sich bewährt, im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung Kontaminationen mit Zytostatika nachzuweisen bzw. eine saubere Arbeitsweise zu dokumentieren. Definierte Flächen werden hierfür mit befeuchtetem Wischfilter beprobt und die aufgenommenen Zytostatika anschließend quantifiziert. Studien zeigten, dass mit Wischproben zwischen hohen und niedrigen Belastungen am Arbeitsplatz unterschieden werden können [35, 36, 40]. Somit können Hinweise auf Freisetzungs- und Verschleppungswege von Zytostatika gewonnen werden.

Zur besseren Einordnung der eigenen Wischprobenergebnisse wurden Benchmarkingsysteme entwickelt, die eine Einordnung der eigenen Belastungssituation in ein möglichst großes Kollektiv ermöglichen. Dies dient dazu, Tendenzen abschätzen und gegebenenfalls den Erfolg von Änderungen im Schutzmaßnahmenkonzept bewerten zu können.

Die Untersuchung der Luftbelastung eignet sich nur bedingt zum Umgebungsmonitoring. Aufgrund des hohen Molekulargewichts ist der Dampfdruck der Zytostatika gering [51]. Folglich führt diese Methode nur selten zum Nachweis von Zytostatika [52-56]. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass die inhalative Aufnahme im Vergleich zur oralen und dermalen sehr gering ist. Zudem ist eine Zuordnung der Substanzfreisetzung zu einem bestimmten Arbeitsschritt nur schwer möglich.

2 Ziele der Studie

2.1 WIPON-Studie

Es existiert eine Reihe von Daten zur Kontaminationssituation in deutschen Apotheken mit Zytostatika-Zubereitung und onkologischen Stationen [40, 41, 57]. Bisher gibt es in Deutschland keine Studie, in der onkologische Praxen und Tageskliniken systematisch auf Zytostatika-Rückstände im Arbeitsbereich untersucht wurden. Auch wurden bislang keine Untersuchungen durchgeführt, in der die Arbeitsweisen und Sicherheitsstandards bei der Verabreichung von Zytostatika erfasst wurden. Primäres Ziel der WIPON-Studie (Wischproben in ambulanten onkologischen Einrichtungen) war somit die Schaffung einer Datengrundlage zu folgenden Punkten:

- Überblick über die aktuelle Anzahl ambulanter onkologischer Einrichtungen mit Zytostatika-Applikation
- Art und Menge der eingesetzten Zytostatika - je nach Behandlungsschwerpunkt
- Erfassung der Arbeitsweisen und Sicherheitsstandards bei der Verabreichung von Zytostatika
- stichprobenartiges Umgebungsmonitoring ausgewählter Zytostatika an zuvor definierten Wischprobenorten

Des Weiteren sollte durch Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Wischproben und den mittels Fragebögen erhaltenen Daten zu Arbeitsabläufen exemplarisch aufgezeigt werden, wie und wodurch Kontaminationen entstehen können und welche Verbesserungen möglich sind. Neben den Kontaminationen, die durch die Handhabung, Applikation und Entsorgung der zytostatikahaltigen Infusionen entstehen, wurde auch dem Patienten als potentielle „Kontaminationsquelle“ Beachtung geschenkt.

2.2 Biomonitoring-Studie

Trotz heutiger Sicherheitsstandards bei der Zubereitung und Verabreichung von Zytostatika konnten Kontaminationen in der Arbeitsplatzumgebung und in den Körperflüssigkeiten der Beschäftigten nachgewiesen werden [30, 41, 58]. Im Rahmen dieser Untersuchung sollte mittels Wischproben die Kontaminationssituation der Arbeitsplatzumgebung und durch Biomonitoring die Belastung der Beschäftigten mit 5-Fluorouracil untersucht werden. Ziel dieses Vorhabens war die Überprüfung, ob ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an Umgebungskontaminationen mit 5-Fluorouracil und der aufgenommenen Menge in den Körper der Beschäftigten besteht.

3 Methoden

3.1 WIPON-Studie

3.1.1 Aktuelle Anzahl onkologischer Praxen

Um einen Überblick über die aktuelle Anzahl ambulanter onkologischer Einrichtungen mit Zytostatika-Applikation in Bayern zu erhalten, stellte uns die kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB) entsprechende Daten - also die Anzahl onkologischer Praxen unter Zuordnung des Fachgebiets und der geographischen Lage (Angabe des Regierungsbezirks) - zur Verfügung. In die Auswertung sind Zytostatika und Metastasenhemmer nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem (ATC-Code) und Zytostatika-Zubereitungen eingeflossen, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechnet wurden. Als Einschränkung wurden nur Patienten mit abgerechneten Chemotherapien von mindestens 150 Euro Verordnungskosten und Praxen mit mindestens fünf Patienten berücksichtigt. Die Auswertung erfolgte über das dritte Quartal 2009. Zytostatika-Zubereitungen für Privatpatienten und in Tageskliniken teilstationär abgerechnete Zytostatika sind somit ebenfalls nicht in dieser Auswertung berücksichtigt.

3.1.2 Fragebogen

Zum Erfassen der gängigen Arbeitsabläufe und Sicherheitsstandards bei der Vorbereitung und Verabreichung der Zytostatika-Zubereitungen in onkologischen Praxen und Tageskliniken wurde ein Fragebogen entwickelt (siehe Anhang). Neben der Erfassung der Arbeitspraxis sollten mögliche Einflussfaktoren auf die Entstehung und Verschleppung von Kontaminationen mit Zytostatika ermittelt werden. Als Maßstab guter Arbeitspraxis dienten die Empfehlungen der BGW [50] und der Regierung von Oberbayern [49] (vgl. Tabelle 3). Die meisten Fragen wurden als geschlossene Fragen gestellt. Dies ermöglichte einerseits, dass der Fragebogen mit nur geringem zeitlichem Aufwand vom Personal der onkologischen Einrichtung ausgefüllt werden konnte, andererseits war eine einfache Auswertung sichergestellt. In „freie Felder“ konnten zusätzliche Angaben durch das Personal ergänzt werden, wenn diese als Antwortmöglichkeit im Fragebogen nicht vorgesehen waren. Damit war gewährleistet, dass die jeweils tatsächliche Arbeitssituation vor Ort wiedergegeben werden konnte.

Der Fragebogen gliedert sich in die nachfolgend dargestellten Themenblöcke. Die Reihenfolge orientiert sich hierbei am zeitlichen Ablauf der Arbeitsschritte bei der Verabreichung der Zytostatika-Zubereitungen.

- Allgemeine Angaben
 - o Fachrichtung
 - o Anzahl Mitarbeiter, Anzahl Therapieplätze, Anzahl verabreichter Zytostatika-Zubereitungen pro Woche
 - o Jahresstatistik 2009 (Menge und Anzahl verabreichter Zytostatika)

- Spezifizierung der Anlieferung, Lagerung und des innerbetrieblichen Transports der Zubereitungen
- Vorbereitung der Zytostatika zur Applikation
 - o Ort der Vorbereitung
 - o Anlieferung der Zubereitungen mit geflutetem Infusionsbesteck/Koppelsystem
 - o Verwendung von Glasflaschen
 - o Verwendung von Spritzen mit Luer-Lock-Anschlüssen
 - o Vorbereitung oraler Zytostatika
- Applikation der Zubereitungen
 - o Verwendung geschlossener Infusionssysteme
 - o Nachspülen der Infusionsleitung mit Trägerlösung
- Entsorgung
 - o Entsorgung des Applikationssystems als geschlossenes System
 - o Ort der Entsorgung
 - o Art der Abfallbehälter in Abhängigkeit von der Art des zu entsorgenden Guts
- Reinigung
 - o Verwendete Reinigungs- und Desinfektionsmittel
 - o separate Reinigungsausrüstung/Verwendung von Einmalartikeln
 - o Reinigungsfrequenz verschiedener Flächen/Gegenstände
- Unbeabsichtigte Freisetzung
 - o Häufigkeit unbeabsichtigter Substanzfreisetzung
 - o Beispiel einer unbeabsichtigten Freisetzung
 - o Verwendung Spill-Kit
- Persönliche Schutzausrüstung bei der Verabreichung
- Schulungen zu sicherheitsrelevanten Fragen im Umgang mit Zytostatika
- Zubereitung von Zytostatika in der Praxis/Tagesklinik
 - o Welche Zytostatika und in welcher Häufigkeit
 - o Ort der Vorbereitung
- Anmerkungen der Studienteilnehmer

Der Fragebogen wurde zusammen mit einem Anschreiben, in dem die Ziele der Studie vorgestellt wurden, im Frühjahr 2010 an 98 Praxen und 40 Tageskliniken in Südbayern versandt. Als Quelle für die Adressen der Praxen diente das Ärzteverzeichnis der KVB. Angeschrieben wurden Arztpraxen mit dem Fachgebiet „Hämatologie/Onkologie“, „Innere Medizin und Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie“ oder „Gynäkologische Onkologie“ und Praxen, die die Zusatzbezeichnung „medikamentöse Chemotherapie“ tragen. Die Adressen der onkologischen Tageskliniken wurden im Internet recherchiert. Die Mitarbeiter der onkologischen Einrichtungen hatten beim Ausfüllen des Fragebogens zudem die Möglichkeit, ihr Interesse zu bekunden, kostenfrei ihre Einrichtung auf Kontaminationen mit Zytostatika überprüfen zu lassen. Nach zehn Tagen wurde an alle Einrichtungen, die bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht geantwortet hatten, ein Erinnerungsschreiben verschickt. War danach immer noch keine Antwort bei uns eingegangen, wurde bei den meisten Praxen und Tageskliniken bis zu zweimal telefonisch rückgefragt.

3.1.3 Wischproben

Mittels Wischproben konnten Flächenkontaminationen von 5-Fluorouracil, Platin (als Marker für Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin), Cyclophosphamid, Ifosfamid, Gemcitabin, Methotrexat, Docetaxel und Paclitaxel erfasst werden. Die Auswahl begründete sich darauf, dass acht dieser Substanzen zu den elf am häufigsten in der ambulanten Tumorthherapie eingesetzten Verbindungen zählen, sie machen 68,1 % aller verabreichten Zytostatika aus [59]. Ifosfamid und Methotrexat spielen eine untergeordnete Rolle (Rang 28 und 29). Beide Substanzen wurden analytisch miterfasst, da es sich bei der Multimethode um ein bereits standardisiertes und etabliertes Nachweisverfahren handelt, in dem die sechs Zytostatika Cyclophosphamid, Ifosfamid, Gemcitabin, Methotrexat, Docetaxel und Paclitaxel aus einer Probe bestimmt werden können.

Wischprobenorte

Die Wischprobenplätze wurden so ausgewählt, dass der komplette Arbeitsablauf – von der Anlieferung der Zytostatika-Zubereitungen über die Verabreichung bis zur Entsorgung – abgedeckt war. In allen Einrichtungen wurden vergleichbare, also in ähnlicher Weise genutzte Flächen und Gegenstände beprobt. Die genaue Festlegung der Beprobungspunkte vor Ort orientierte sich daran, wo mit den Zytostatika vorrangig gearbeitet wurde und wo diese eventuell freigesetzt wurden (Belastungsschwerpunkte). Auch denkbare Verschleppungsmöglichkeiten der Zytostatika z. B. durch Anfassen, Abstellen oder Weitergeben wurden berücksichtigt. Tabelle 4 gibt einen Überblick der beprobten Flächen und Gegenstände, Abbildung 1 zeigt Beispiele für Wischprobenplätze.

Tabelle 4: Wischprobenorte

Bereich	Wischprobenorte
Vorbereitung	Arbeitsfläche Auspack-/Vorbereitungsplatz
	Fußboden vor Auspack-/Vorbereitungsplatz
	Transportboxen der Apotheke / innerbetrieblich Transportbehältnisse
	sonstige Flächen (Lagerort, Abstellflächen, etc.)
Verabreichung	Fußboden Therapieraum (Therapieplatz, Eingangsbereich/Raummitte)
	Infusionsständer
	Infusionspumpe
	Armlehnen der Therapiestühle
Entsorgung	Zytostatika-Abfallbehälter
	Behälter für sonstigen Müll (z.B. Einschweißfolien)
	Fußboden vor Zytostatika-Abfallbehälter
Toilette	Fußboden vor Toilette
Zubereitung	Arbeitsfläche in Sicherheitswerkbank
	Fußboden vor Sicherheitswerkbank
	Ablageflächen



Arbeitsfläche Vorbereitungsplatz



Armlehnen Therapiestuhl



Infusionspumpe



Infusionsständer



Zytostatika-Abfallbehälter



Fußboden Toilette

Abbildung 1: Beispiele für Wischprobenorte

Vorgehen bei der Probennahme

Alle Wischproben wurden von geschulten Mitarbeitern des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Ludwigs-Maximilians-Universität München entnommen. Somit kann bei den Probenahmen von vergleichbaren Bedingungen ausgegangen werden. Die Probenahme erfolgte von der Autorin und einem weiteren Mitarbeiter, wobei einer wischte und der andere assistierte und dokumentierte. Zusätzlich zum Protokoll wurde eine räumliche Skizze angefertigt, in der die Beprobungspunkte eingezeichnet wurden.

Die Entnahme der Wischproben erfolgte nach einem festgelegten Schema mittels Papierfiltern und geeignetem Lösungsmittel. Je Fläche wurden drei Wischfilter benötigt, mit denen in drei verschiedenen Richtungen gewischt wurde. Der gefaltete und mit Lösungsmittel benetzte Filter wurde unter kräftigem Druck kontinuierlich und lückenlos von einer Seite zur anderen bewegt. Anschließend wurde einmal quer gewischt. Der Vorgang wurde mit den beiden anderen Filtern in gleicher Weise, aber in unterschiedlicher Wischrichtung wiederholt. Alle drei Filter wurden dann zusammen in das beschriftete Probenglas gegeben. Um die entsprechenden Zytostatika möglichst quantitativ aufzunehmen, wurden verschiedene Lösungsmittel zum Befeuchten der Filter verwendet. Für die platinhaltigen Zytostatika wurde verdünnte Salzsäure (0,1 %) und für 5-Fluorouracil Methanol verwendet. Die Wischproben für die Multimethode wurden mit Wasser durchgeführt. Bei jeder Probe wurde ein neues Paar Handschuhe verwendet, um eventuelle Verschleppungen während der Probenahme zu vermeiden. Der Transport ins Labor des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin erfolgte unter Kühlung, alle Proben wurden bis zur Analyse bei minus 20 Grad Celsius gelagert. Bei Fußböden und Arbeitsflächen wurden in der Regel Flächen einer Größe von 900 cm² (30 cm x 30 cm) beprobt. Bei Gegenständen wie Infusionsständern, -pumpen oder Abfallbehältern wurde die Größe der beprobten Fläche ausgemessen und berechnet, um später alle Ergebnisse einheitlich in der Einheit Pikogramm pro Quadratzentimeter (pg/cm²) darstellen zu können.

Aufgrund einer begrenzten Anzahl an Wischproben, die im Rahmen dieser Studie zu Verfügung standen, konnten nicht alle Praxen und Tageskliniken in gleichem Umfang beprobt werden. Fünfzehn Einrichtungen wurden auf Zytostatika-Rückstände mit 5-Fluorouracil und Platin untersucht, in elf Praxen und Tageskliniken wurden alle drei Analyseverfahren verwendet (5-Fluorouracil/Platin/Multimethode), zwei Einrichtungen wurden nur auf die Rückstände von Zytostatika der Multimethode getestet. Die Auswahl des Beprobungsschemas orientierte sich dabei vorrangig am Zytostatika-Einsatz der jeweiligen Einrichtung. Auch wurden nicht alle Flächen und Gegenstände auf Rückstände mit allen Substanzen untersucht. Um eine ausreichend große Anzahl an Ergebnissen je Wischprobenort zu erhalten, wurden gleiche Gegenstände und Flächen in den verschiedenen Einrichtungen auf die gleichen Zytostatika getestet. So wurden beispielsweise Infusionspumpen und der Toilettenfußboden nur auf Rückstände von 5-Fluorouracil und Platin untersucht, der Fußboden vor dem Vorbereitungsplatz nur auf Platin. Wischproben von Arbeitsflächen und Fußböden im Therapieraum wurden dahingegen auf alle acht Substanzen analysiert.

Analytische Auswertung der Wischproben

Die Wischproben wurden nach etablierten und validierten Verfahren mit sensitiven Nachweisgrenzen analysiert (Tabelle 5). Die Analysenmethoden sind in der Literatur bereits ausführlich beschrieben und werden daher in dieser Arbeit nur kurz dargestellt.

Tabelle 5: Kenndaten der Analyseverfahren

Substanz	Lösungsmittel	Bestimmungsmethode	Nachweisgrenze (ng/Probe)	Quelle
Platin	verd. Salzsäure (0,1 %)	Voltammetrie	0,02	Schmaus [60]
5-Fluorouracil	Methanol	GC/MS	0,2	Schmaus [60]
Multimethode: CP, IF, MTX, Gem, Pac, Doc	destilliertes Wasser	LC/MS/MS	0,2	Sottani [61]

Platin wurde mittels Inversvoltammetrie nach UV-Aufschluss bestimmt. Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin wurden dabei nicht direkt quantifiziert, sondern die Gesamtkonzentration an Platin wurde als Marker gemessen. Mit einer Nachweisgrenze von 0,02 ng/Probe ist diese das nachweisstärkste Verfahren. Die quantitative Bestimmung von 5-Fluorouracil erfolgte mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS). Zur Abschwächung der Polarität und Erhöhung der Flüchtigkeit von 5-Fluorouracil wurde N-Tertbutyldimethylsilyl-N-methyltrifluoroacetamid als Derivatisierungsreagenz verwendet. 5-Chloruracil wurde den Proben als interner Standard zugesetzt. Die Analyse der Wischproben der Multimethode fand in einem kommerziellen Labor mittels Flüssigchromatographie mit MS/MS-Kopplung statt. Die Durchführung erfolgte analog der von Sottani et al. [61] beschriebenen Methode. Als interne Standards wurden Cyclophosphamid-D4, Ifosfamid-D4, Gemcitabin-C13,15N2, Methotrexat-D3, Docetaxel-D9 und Paclitaxel-D5 verwendet. Zur Qualitätskontrolle wurden zusätzlich zu den Wischproben Proben bekannter Zytostatika-Konzentration mitgeschickt. Der Mittelwert der Wiederfindung dieser Proben (n=31) betrug 81,1 % bei einer Standardabweichung von 34,6.

Ein Wischprobenergebnis war positiv, wenn die darin enthaltene Menge an Zytostatikum oberhalb der Nachweisgrenze der entsprechenden analytischen Methode lag. Da Platin als Edelmetall in der Umwelt weit verbreitet ist, sind sehr häufig geringe Spuren von Platin nachzuweisen. Dieses stammt aus anderen, nicht Zytostatika bedingten, Platinquellen (z.B. Abgaskatalysatoren) und wurde beispielsweise mit dem an Schuhsohlen anhaftenden Straßenstaub in Räume verschleppt. Erfahrungsgemäß liegen Platin-Analysenergebnisse aus derartigen Platinquellen immer unter 0,1 pg/cm² Platin [40, 62]. Um falsch positive Ergebnisse bei den Wischprobenanalysen sicher ausschließen zu können, wurden nur Platinwerte größer 0,1 pg/cm² als positive Wischprobenergebnisse berücksichtigt.

3.1.4 Wiederholungsmessungen

Nach Erhalt der Studienergebnisse kontaktierten uns sechs Einrichtungen mit der Bitte, ihre Praxis/Tagesklinik erneut zu beproben, um die Effektivität der veranlassten Änderungen in der Arbeitsweise zu überprüfen. Die zweite Probennahme fand fünf bis elf Monate nach der ersten statt und es wurden dabei die gleichen Stellen wie beim ersten Mal beprobt. Dies ermöglicht einen direkten Vergleich der Ergebnisse beider Messungen.

3.1.5 Deskriptive Auswertung und Korrelationsanalysen

Die statistischen Auswertungen der Daten des Fragebogens und der Wischproben-ergebnisse der Wischproben erfolgten mit SPSS Statistics Version 19.0 und Excel.

Die Prüfung der Wischproben-Daten auf Normalverteilung mittels Kolmogorow-Smirnow-Test ergab, dass die Analyseergebnisse der Wischproben nicht normalverteilt sind. Zur einheitlichen Darstellung der Ergebnisse werden deshalb Perzentile verwendet.

Die Auswertung der Messdaten erfolgte auf unterschiedliche Weisen:

- Anzahl bzw. Anteil positiver und negativer Wischprobenergebnisse
- Perzentile der Flächenkontaminationen (in pg/cm²), z.B. 50. Perzentil (Median), 75. Perzentil, 90. Perzentil, 100. Perzentil (Maximum)
- Einteilung der Wischprobenergebnisse in Kontaminationsniveaus: Zur Kategorisierung der Wischprobenergebnisse in „gering belastet“, „mittel belastet“ und „hoch belastet“ - und damit zur einfacheren Beurteilung der Ergebnisse - wurden die Flächenbelastungen analog dem Ampelsystem für 5-Fluorouracil und Platin [40] in drei Gruppen eingeteilt. Als „gering belastet“ wurden Wischproben eingestuft, deren Ergebnisse unterhalb des 50. Perzentils (Median) des entsprechenden Zytostatikums lagen. „Hoch belastet“ waren die Wischprobenergebnisse, die oberhalb der 75. Perzentile lagen. Der Bereich „mittlere Belastung“ liegt dazwischen (> 50. Perz. und < 75. Perz.). Bei dieser Auswertung wurden nur die Wischproben von 5-Fluorouracil, Platin, Gemcitabin und Cyclophosphamid berücksichtigt. Diese machten 82,2 % aller nachgewiesenen Flächenkontaminationen aus. Eine analoge Vorgehensweise war bei den übrigen vier Substanzen nicht möglich, da der Anteil positiver Analyseergebnisse unter 50 % lag. Die 50. und 75. Perzentile der vier Substanzen - und damit die Grenzen zwischen den drei Belastungsniveaus - sind wie folgt (alle Angaben in pg/cm²): 5-FU: 8,1 / 48,3, Pt: 1,6 / 10,3, Gem: 1,2 / 12,5, CP: 0,4 / 4,5 (vgl. Tabelle 18).

Die grafische Darstellung der Ergebnisse (positive/negative Proben, Kontaminationsniveaus) erfolgte mittels Balkendiagrammen. Die Flächenkontaminationen wurden in Form von Boxplots (in logarithmischer Darstellung) präsentiert.

Die Auswertung der Wischprobenuntersuchung erfolgte zunächst für alle Ergebnisse insgesamt. Darüber hinaus wurden entsprechende Analysen auch in Anhängigkeit vom Bereich der Probennahme (z.B. Vorbereitung, Verabreichung, Entsorgung), oder vom Wischprobenort (z.B. Fußboden, Arbeitsfläche, Gegenstände) durchgeführt. Ferner erfolgten Beurteilungen der Wischproben im Bezug auf die Art der Einrichtung (Praxen/Tageskliniken), die Art des Fachgebiets (Hämato-Onkologie/Gynäkologie/Gastroenterologie) oder für jede Einrichtung einzeln.

Für die Untersuchung, ob bestimmte Arbeitsweisen mit der Häufigkeit an Kontaminationen korrelieren, wurden die Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen und die der Wischprobenanalysen in einer Datenbank verknüpft und die resultierenden Fälle mit Hilfe deskriptiver Statistik ausgewertet. Die entsprechenden Korrelationen wurden mit dem Chi²-Test und nach Spearman berechnet, um eine Aussage über die Stärke eines möglichen Zusammenhangs zu erhalten.

3.2 Biomonitoring-Studie

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an Flächenkontaminationen in der Arbeitsplatzumgebung und der aufgenommenen Menge von 5-Fluorouracil in den Körper der Beschäftigten besteht. Hierfür wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen (jeweils Montag, Dienstag und Mittwoch) parallel ein Wischproben- und Biomonitoring durchgeführt. Zudem beantworteten die Beschäftigten einen Fragebogen, in dem sie über die Art der durchgeführten Tätigkeiten und die dabei verwendeten Schutzmaßnahmen Auskunft gaben.

3.2.1 Studienteilnehmer

An der Untersuchung nahmen 15 Beschäftigte aus drei onkologischen Einrichtungen (niedergelassenen onkologischen Praxis, eine onkologische Tagesklinik und eine Zytostatika zubereitende Apotheke) teil. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Studienteilnehmer und die Anzahl gehandhabter 5-Fluorouracil-Zubereitungen an den drei Studientagen.

Tabelle 6: Charakterisierung Studienteilnehmer

Art der onkologischen Einrichtung	durchgeführte Tätigkeiten	Anzahl und Qualifikation der Studienteilnehmer (n)	Anzahl zubereiteter/ verabreichter 5-FU-Zubereitungen (n)
Onkologische Tagesklinik	Verabreichung	3 Krankenschwestern	19
Onkologische Praxis	Verabreichung	3 Krankenschwestern 1 Arzthelferin	39
Apotheke	Zubereitung	7 PTA 1 Apothekerin	68

3.2.2 Fragebogen

Mit dem Ziel, die Intensität des Umgangs der Beschäftigten mit den zytotoxischen Substanzen abschätzen zu können, wurden nachfolgende Punkte im Fragebogen abgefragt:

- Angaben zur Person (Berufsbezeichnung)
- Art der verwendeten Handschuhe beim Umgang mit Zytostatika (medizinische Untersuchungshandschuhe/Zytostatika-Handschuhe/doppeltes Handschuhpaar)
- Für jeden der drei Studientage wurde getrennt erfragt:
 - o Arbeitszeit insgesamt

- welche Tätigkeiten (Zubereiten, Verabreichen, Betreuung von Patienten, Tätigkeiten außerhalb des Zubereitungs-/Therapiebereichs, etc.) mit welcher Dauer ausgeführt wurden
- die Anzahl hergestellter bzw. verabreichter 5-Fluorouracil-Zubereitungen
- ob Tätigkeiten mit Zytostatika ohne Schutzhandschuhe durchgeführt wurden

Da sich die Tätigkeiten bei der Zubereitung der Zytostatika in der Apotheke und bei der Verabreichung in der Praxis/Tagesklinik grundlegend unterscheiden, wurde für beide Bereiche ein Fragebogen entwickelt, der auf die jeweils anfallenden Tätigkeiten in der Apotheke bzw. bei der Verabreichung der Zytostatika abgestimmt war.

3.2.3 Wischproben

Mit Wischproben wurden die Arbeitsplatzumgebungen an drei aufeinanderfolgenden Tagen auf Kontaminationen mit 5-Fluorouracil untersucht. Die Wischprobennahme erfolgte jeweils am Ende des Arbeitstages – noch vor der Reinigung. Die Beprobungspunkte wurden so ausgewählt, dass alle Arbeitsbereiche im Zubereitungsraum bzw. Therapieraum abgedeckt waren. In der Praxis und Tagesklinik wurden die Arbeitsfläche des Vorbereitungsplatzes, der Fußboden vor dem Vorbereitungsplatz, ein Infusionsständer und eine Infusionspumpe, der Fußboden neben dem Therapieplatz, die Armlehnen von Therapiestühlen, der Zytostatika-Abfallbehälter sowie eine Arbeitsfläche ohne Zytostatika-Umgang beprobt. In der Apotheke wurden Proben von der Arbeitsfläche des Vorbereitungsplatzes, von der Arbeitsfläche unter der Sicherheitswerkbank, vom Fußboden vor der Sicherheitswerkbank und vom Nachbereitungsplatz genommen. Zusätzlich erfolgte die Probennahme am Einschweißgerät, an der Tür der Materialschleuse, am Abfallbehälter und auf der Arbeitsfläche des Schreibtisches im Büro (außerhalb des Zubereitungsraums). Die Entnahme der Wischproben geschah an allen drei Tagen exakt an denselben Stellen und wurde an allen Tagen in allen Einrichtungen von denselben geschulten Personen durchgeführt. Die Durchführung der Wischprobennahme und deren Analyse auf 5-Fluorouracil erfolgten wie bereits zuvor beschrieben.

3.2.4 Urinproben

Um die innere Belastung der Beschäftigten mit 5-Fluorouracil zu bestimmen, wurden die Urinproben auf α -Fluoro- β -Alanin (FBAL), den Hauptausscheidungsmetaboliten von 5-Fluorouracil [63, 64] untersucht. Die Abgabe der Urinproben erfolgte an drei aufeinanderfolgenden Tagen (Montag, Dienstag, Mittwoch), dabei wurde jeder Urin während der Arbeitszeit gesammelt. Die erste Probe wurde unmittelbar vor Arbeitsbeginn, die letzte nach Arbeitsende abgegeben. Für jede Urinprobe wurde ein neues Sammelbehältnis verwendet. Die Proben wurden in den Einrichtungen auf Eis gelagert, danach tiefgefroren und bis zur Analyse bei minus 20 Grad Celsius aufbewahrt. Die Untersuchung des Materials auf FBAL geschah durch unseren Projektpartner in Frankreich (WHO Collaborating Centre for Occupational Health, Nancy) entsprechend der von Ndaw et al. beschriebenen Methode [32]. Nach Derivatisierung von FBAL mittels 2,4-Dinitrofluorobenzol erfolgte anschließend eine

Festphasenextraktion zur Probenaufreinigung. Das Eluat wurde im Stickstoffstrom getrocknet und in der mobilen Phase, einer Ammoniumformiat/Wasser/Acetonitril-Mischung, aufgenommen und mittels HPLC-MS/MS quantifiziert. Die Bestimmungsgrenze von FBAL konnte im Vergleich zu dem in der Veröffentlichung angegebenen Wert (1 µg/l) auf 0,5 µg/l verbessert werden. Als interner Standard wurde β-Alanin-d4 hinzugegeben.

3.2.5 Deskriptive Auswertung

Jedes Wischprobenergebnis wurde für die drei Einrichtungen getrennt aufgeführt, um zum einen die Unterschiede an den einzelnen Probenahmeplätze und zum anderen den Verlauf der Kontaminationen an den drei Tagen beurteilen zu können. Zur einfacheren Bewertung der Höhe der Belastungen erfolgte die Darstellung der Ergebnisse der Praxis und der Tagesklinik entsprechend dem unter 3.1.5 vorgestellten Ampelsystem (Übergang grün nach gelb: 8,1 pg/cm² 5-FU, Übergang gelb nach rot: 48,3 pg/cm² 5-FU). Da sich die Tätigkeiten bei der Zubereitung grundlegend von denen bei der Verabreichung unterscheiden und deshalb auch die Kontaminationssituationen aufgrund verschiedenen Kontaminationsquellen nicht vergleichen lassen, wurden die Wischprobenergebnisse der Apotheke gemäß der veröffentlichten Empfehlungswerte für 5-Fluorouracil für Apotheken eingefärbt [40] (Übergang grün nach gelb: 5,0 pg/cm², Übergang gelb nach rot: 30,0 pg/cm²). Zur Charakterisierung der Ergebnisse des Urinprobenmonitorings wurden die Anteile positiver Proben und die jeweiligen FBAL-Konzentrationsbereiche verwendet. Da viele Ergebnisse unterhalb der Nachweisgrenze lagen, wurde auf eine vollständige Darstellung jedes einzelnen Messwerts verzichtet.

4 Ergebnisse

4.1 Anzahl onkologischer Praxen mit Zytostatika-Applikation in Bayern

Im dritten Quartal 2009 wurden 9.822 onkologische Patienten in 277 verschiedenen Praxen in Bayern mit Zytostatika therapiert. Im Durchschnitt entspricht dies 35,5 Patienten je Einrichtung. Eine Aufschlüsselung nach Fachrichtungen ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Anzahl bzw. Anteil onkologische Praxen und Patientenzahlen in Bayern aufgliedert nach Fachgebiet

	Anzahl Praxen (n)	Anteil Praxen (%)	Anzahl Patienten (n)	Anteil Patienten (%)	Patienten pro Praxis (n)
Onkologen	75	27,1	7.119	72,8	94,9
Urologen	53	19,1	427	4,4	8,1
Frauenärzte	46	16,6	731	7,5	15,9
Internisten - sonstige	40	14,4	909	9,3	22,7
Internisten-hausärztlich	18	6,5	250	2,6	13,9
Gastroenterologen	18	6,5	207	2,1	11,5
Allgemeinärzte - Land	10	3,6	47	0,5	4,7
Lungenärzte	4	1,4	62	0,6	15,5
Rheumatologen	3	1,1	13	0,1	4,3
Kinderärzte	2	0,7	39	0,4	19,5
Nephrologen	2	0,7	6	0,1	3,0
Allgemeinärzte - Stadt	2	0,7	5	0,1	2,5

Zur übersichtlicheren Darstellung wurden nachfolgend nur Onkologen, Internisten-sonstige, Frauenärzte, Urologen, Internisten-hausärztlich und Gastroenterologen einzeln berücksichtigt. Diese sechs Fachgebiete decken 98,2 % der Patienten und 90,3 % aller onkologischen Praxen ab. Die restlichen Fachgebiete werden unter „sonstige“ zusammengefasst. In den 162 Einrichtungen in Südbayern und 115 Einrichtungen in Nordbayern liegt eine ähnliche Verteilung der Fachrichtungen vor (Abbildung 2), zudem sind die durchschnittlichen Patientenzahlen je Einrichtung vergleichbar (Südbayern = 34,8; Nordbayern = 36,2).

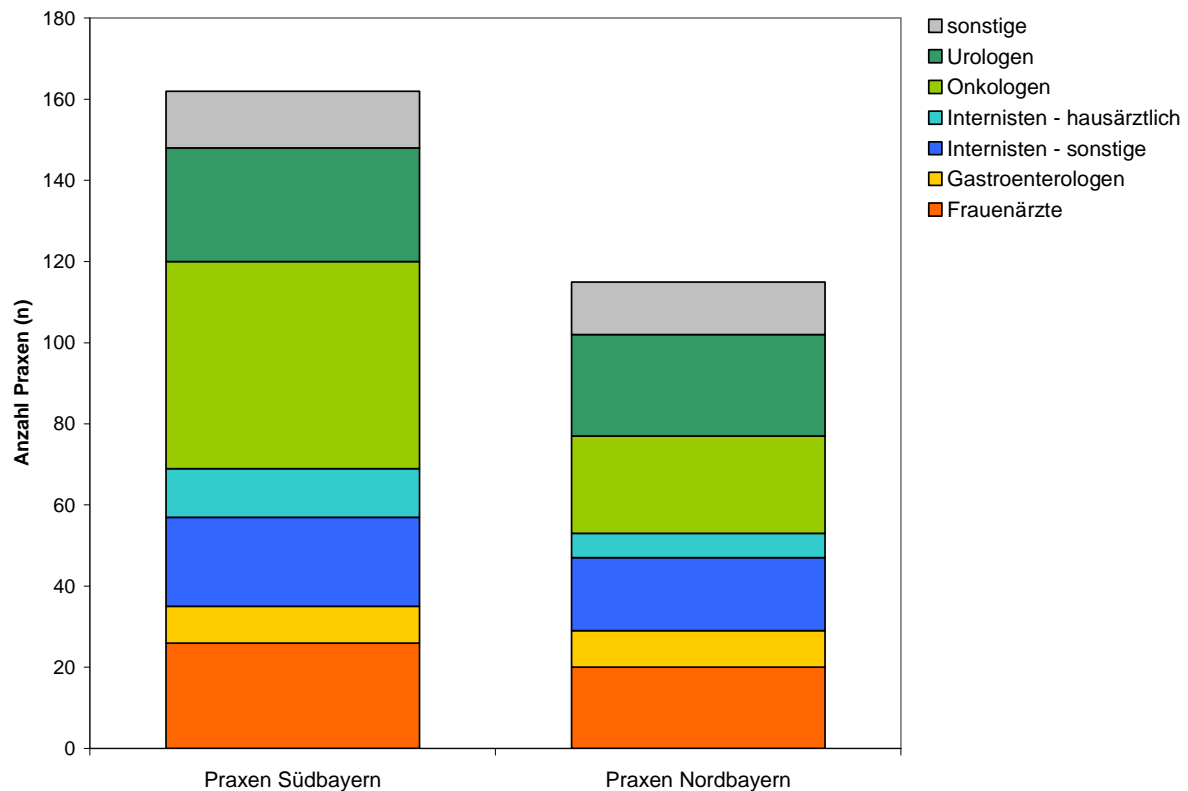


Abbildung 2: Anzahl onkologischen Praxen in Nord- und Südbayern aufgegliedert nach Fachgebiet

4.2 Einsatz von Zytostatika in der Tumorthherapie

Rund 90 % aller Chemotherapien können ambulant durchgeführt werden, der geschätzte tatsächliche Anteil liegt bei etwa 50 % [65]. Vorteil einer ambulanten Tumorthherapie ist beispielsweise die wohnortnahe Behandlung der Patienten in vertrauter Umgebung. Auch ist die ambulante Therapie preisgünstiger als der stationäre Aufenthalt in einem Krankenhaus.

Einer Krebstherapie können verschiedene Zielsetzungen zugrunde liegen. Man unterscheidet zwischen kurativen und palliativen Therapieansätzen. Stellt bei der kurativen Therapie die Heilung das Therapieziel dar, soll durch eine palliative Behandlung eine Verlängerung der Lebenszeit sowie die Linderung tumorbedingter Symptome bzw. der Erhalt der Lebensqualität erreicht werden. In einer palliativen Situation kommen häufig Monotherapien, also eine Therapie mit einem einzigen Zytostatikum, zur Anwendung, da diese grundsätzlich weniger toxisch sind als eine Kombinationstherapie. Durch den kombinierten Einsatz von Zytostatika – meist in kurativen Therapiekonzepten - wird eine höhere Remissionsrate erzielt, gleichzeitig müssen höhere Toxizitäten in Kauf genommen werden.

In Abhängigkeit von der Art des Tumors werden unterschiedliche Zytostatika eingesetzt. Nachfolgend soll herausgearbeitet werden, wie sich die verwendeten Zytostatika von ambulanten onkologischen Einrichtungen unterschiedlicher Fachrichtungen zusammensetzen.

Um einen Überblick über die Häufigkeiten des Vorkommens bestimmter Tumorarten zu erhalten, informiert Abbildung 3 über den prozentualen Anteil an Tumorneuerkrankungen in Deutschland:

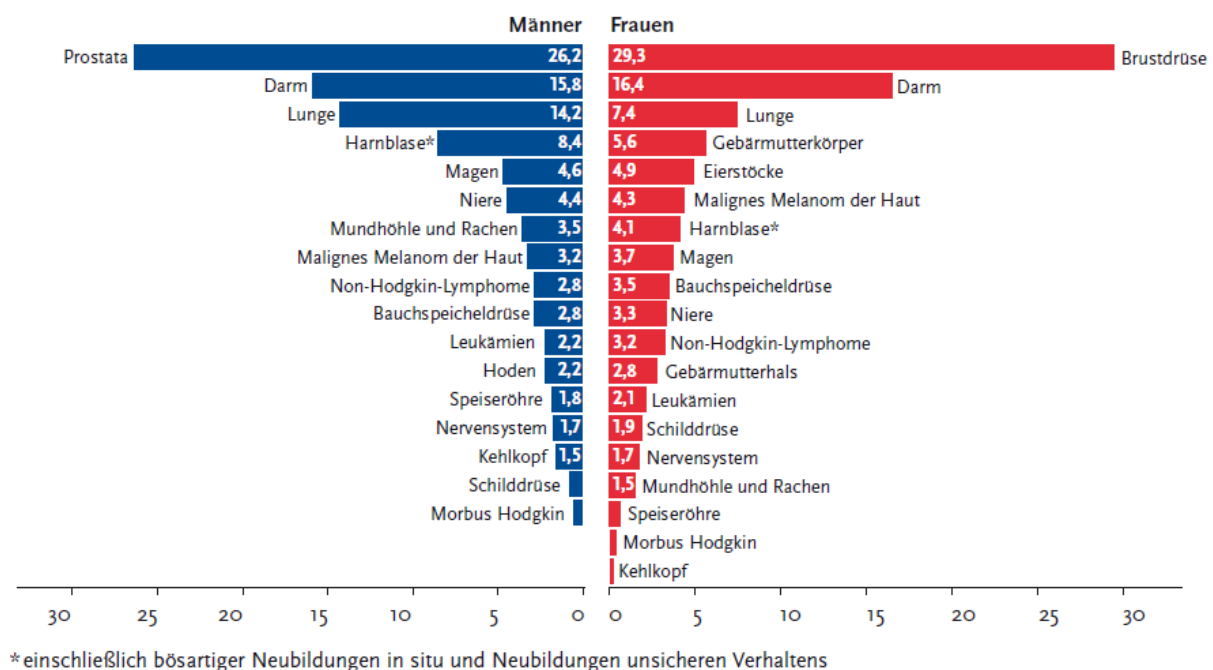


Abbildung 3: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen ohne nichtmelanotischen Hautkrebs (Deutschland 2006)

Quelle: Schätzung der Dachdokumentation Krebs im Robert-Koch-Institut [66]

4.2.1 Gynäkologie

Tumore der Brustdrüse stellen mit 29,3 % aller Krebsneuerkrankungen die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen dar. Gemeinsam mit Krebserkrankungen des Gebärmutterkörpers (5,6 %) und der Eierstöcke (4,9 %) zählen sie zu den drei der fünf häufigsten Tumorlokalisationen bei der Frau. Häufig eingesetzte Therapieschemata zur Behandlung gynäkologischer Tumore sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Antineoplastische Substanzen wie Carboplatin, Cyclophosphamid, Docetaxel, 5-Fluorouracil, Paclitaxel, Epirubicin und die monoklonalen Antikörper Trastuzumab und Bevacizumab finden am häufigsten in der Therapie gynäkologischer Krebserkrankungen Verwendung. Der Zytostatika-Cocktail einer onkologischen Einrichtung mit der Fachrichtung „Gynäkologie“ ist in den Abbildungen 4 (Auswertung nach Anzahl Zubereitungen) und Abbildung 5 (Auswertung nach der Menge) dargestellt. Zytostatika, die mittels Wischproben im Rahmen dieser Studie analytisch erfasst werden können, sind farbig gekennzeichnet.

Tabelle 8: Therapieschemata zur Behandlung gynäkologischer Tumore

Quelle: Das blaue Buch [67], Das Rote Buch [68]

Therapieprotokoll	Wirkstoff	Dosierung	Zyklus	Bemerkungen
Mamma-Karzinom				
CEF	Cyclophosphamid	500 mg/m ²	d1 (q21)	neoadjuvante Therapie
	Epirubicin	100 mg/m ²		
	5-Fluorouracil	500 mg/m ²		
EC 90/600	Epirubicin	90 mg/m ²	d1 (q21)	adjuvante Therapie
	Cyclophosphamid	600 mg/m ²		
BEVACIZUMAB / PACLITAXEL	Bevacizumab	10 mg/kg	d1,15 (q28)	palliative Therapie, Erstlinien- Behandlung bei Metastasierung
	Paclitaxel	80 mg/m ²	d1,8,15	
DOCETAXEL MONO	Docetaxel	100 mg/m ²	d1 (q21)	nach Versagen einer Anthrazyklin- oder Alkylantien-Therapie
TRASTUZUMAB	Trastuzumab	2 mg/kg (initial 4 mg/kg) 6 mg/kg (initial 8 mg/kg)	d1 (q7) d1 (q21)	Therapie des HER2-positiven Brustkrebses – als Monotherapie oder in Kombinationstherapie
DOXORUBICIN- PEG-LIPOSOMAL MONO	Doxorubicin PEG- liposomal	50 mg/m ²	d1 (q28)	Therapie des metastasierten Karzinoms bei Patientinnen mit erhöhtem kardialen Risiko
Endometrium-Karzinom				
DOXORUBICIN / CISPLATIN	Doxorubicin	60 mg/m ²	d1 (q21)	zur adjuvanten oder palliativen Therapie
	Cisplatin	50 mg/m ²		
CARBOPLATIN / PACLITAXEL	Carboplatin	AUC 5	d1 (q21)	palliative Therapie, weniger toxisches Regime
	Paclitaxel	175mg/m ²		
Ovarial-Karzinom				
PC	Paclitaxel	175mg/m ²	d1 (q21)	Standardtherapie: Post-operative kurative Therapie oder bei platinsensitiven Rezidiven
	Carboplatin	AUC 5		
TREOSULFAN MONO	Treosulfan	5000 mg/m ²	d1 (q21-28)	zur palliativen Therapie epithel- ialer Ovarialkarzinome
GEMCITABIN MONO	Gemcitabin	1000 mg/m ²	d1,8,15 (q28)	bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten epithelialen Karzinomen
TOPOTECAN	Topotecan	1,5 mg/m ²	d1-5 (q21)	Therapie des metastasierenden Karzinoms nach Versagen einer Primär- oder Folgetherapie
DOXORUBICIN- PEG LIPO- SOMAL MONO	Doxorubicin PEG- liposomal	50 mg/m ²	d1 (q28)	bei fortgeschrittenem Karzinom nach Versagen einer platinhaltigen Therapie

d: Therapietag, q: Zykluslänge

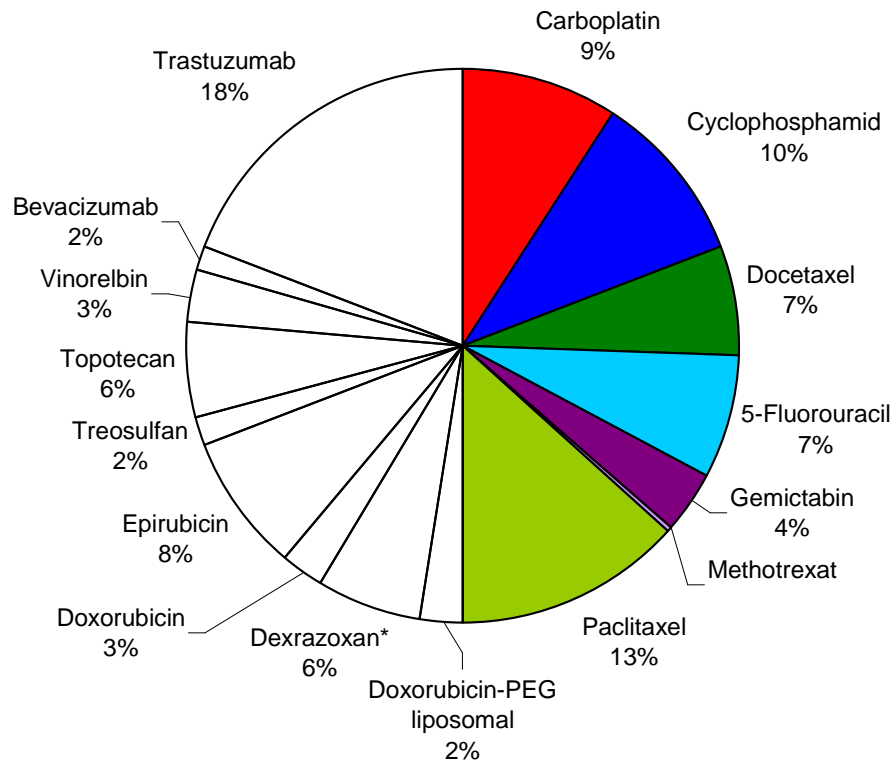


Abbildung 4: Beispiel Zytostatika-Cocktail einer Einrichtung mit Fachrichtung Gynäkologie (Auswertung nach Anzahl Zubereitungen)

*Dexrazoxan ist ein CMR-Arzneistoff. Dieser wird nicht als Zytostatikum, sondern als Kardioprotektivum bei Anthrazyklin-haltigen Therapieschemata eingesetzt

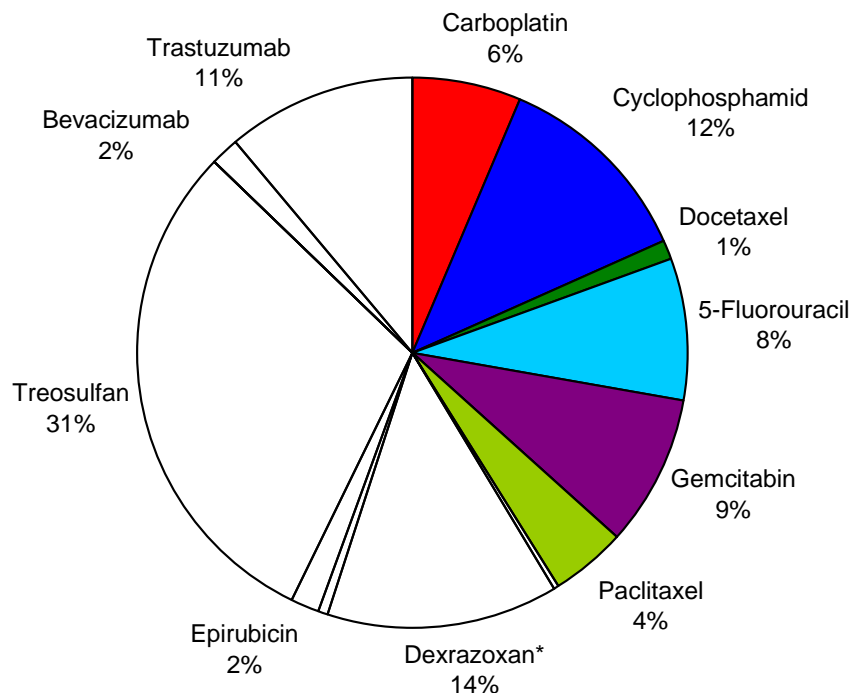


Abbildung 5: Beispiel für Zytostatika-Cocktail einer Einrichtung mit Fachrichtung Gynäkologie (Auswertung nach Menge)

* Dexrazoxan ist ein CMR-Arzneistoff. Dieser wird nicht als Zytostatikum, sondern als Kardioprotektivum bei Anthrazyklin-haltigen Therapieschemata eingesetzt

4.2.2 Gastroenterologie

Zu den häufigsten Tumoren des Gastrointestinaltrakts zählen das kolorektale Karzinom (15,8 % aller Neuerkrankungen beim Mann/16,4 % bei der Frau), das Magenkarzinom (4,6 %/3,7 %) und das Pankreaskarzinom (2,8 %/3,5 %). Bei der Therapie des kolorektalen Karzinoms und des Magenkarzinoms stellt 5-Fluorouracil die zentrale Substanz dar, typische Kombinationspartner sind Irinotecan, Oxaliplatin und Cisplatin. Wichtige Zytostatika in der Therapie des Pankreaskarzinoms sind Gemcitabin, Oxaliplatin und Cisplatin. Die Antikörper Cetuximab und Bevacizumab finden in der Behandlung kolorektaler Karzinom Verwendung, Trastuzumab beim Magenkarzinom.

Gängige Therapieschemata zur Behandlung gastrointestinaler Tumore sind in Tabelle 9 dargestellt. Abbildung 6 und 7 zeigen ein Beispiel der verabreichten Substanzen in einer Einrichtung mit dem Schwerpunkt Gastroenterologie.

Tabelle 9: Therapieschemata zur Behandlung gastrointestinaler Tumore

Quelle: Das blaue Buch [67], Das Rote Buch [68]

Therapieprotokoll	Wirkstoff	Dosierung	Zyklus	Bemerkungen
Kolorektales Karzinom				
FOLFIRI	Irinotecan	180 mg/m ²	d1,15 (q28)	palliative Therapie
	Folinsäure	400 mg/m ²		
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² (Bolos)	d1-2,15-16	
	5-Fluorouracil	2400-3000 mg/m ² (über 46 h)		
FOLFOX 6	Oxaliplatin	85-100 mg/m ²	d1,15 (q28)	palliative Therapie, auch in Kombination mit Bevacizumab auch palliativ beim Pankreas-karzinom
	Folinsäure	400 mg/m ²		
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² (Bolos)	d1-2,15-16	
	5-Fluorouracil	2400-3000 mg/m ² (über 46 h)		
CETUXIMAB	Cetuximab	250 mg/m ² (initial: 400 mg/m ²)	d1 (q7)	Therapie des metastasierenden, EGFR-exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Wildtyp-K-Ras
BEVACIZUMAB	Bevacizumab	5 / 10 mg/kg 7,5 / 15 mg/kg	d1 (q14) d1 (q21)	Behandlung des metastasierten Karzinoms (in Kombinationstherapie)
Magenkarzinom				
PLF	Cisplatin	50 mg/m ²	d1, 15, 29 (q48)	palliative Therapie, übliche Kombinationsbehandlung zu Behandlungsbeginn
	5-Fluorouracil	2000 mg/m ²	d1, 8, 15, 22, 29,36	
	Folinsäure	500 mg/m ²		
OLF	Oxaliplatin	85 mg/m ²	d1, 15, 29 (q48)	neoadjuvant oder palliativ bei ältern Patienten oder bei eingeschränkter Nierenfunktion
	Folinsäure	500 mg/m ²	d1, 8, 15, 22, 29, 36	
	5-Fluorouracil	2000 mg/m ²		
FOLFIRI	Irinotecan	180 mg/m ²	d1 (q14)	palliative Therapie, gut verträglich, vergleichbare Wirksamkeit wie OLF, PLF
	Folinsäure	200 mg/m ²	d1,2	
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² (Bolos)		
	5-Fluorouracil	2400 mg/m ² (über 46h)	d1-2	
EOx	Epirubicin	50 mg/m ²	d1 (q21)	palliative Therapie
	Oxaliplatin	130 mg/m ²	d1	
	Capecitabin	2x1250 mg/m ² p.o.	d1-14	
TRASTUZUMAB	Trastuzumab	6 mg/kg (initial 8 mg(kg))	d1 (q21)	Therapie des HER2- Adenokarzinoms
Pankreaskarzinom				
GEMCITABIN MONO	Gemcitabin	1000 mg/m ²	d1,8,15 (q28)	palliativ, Standardtherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Adeno-Ca
GEMCITABIN / CISPLATIN	Gemcitabin	1000 mg/m ²	d1,8 (q21)	palliativ, Vorteil im Vergleich mit Monotherapie aber höherer Anteil an NW
	Cisplatin	70 mg/m ²	d1	
GEMOX	Gemcitabin	1000 mg/m ²	d1 (q14)	palliativ, bei jungen Patienten/ gutem Allgemeinzustand, Vorteil zur Monotherapie aber höherer Anteil an NW
	Oxaliplatin	100 mg/m ²	d2	

d: Therapietag, q: Zykluslänge

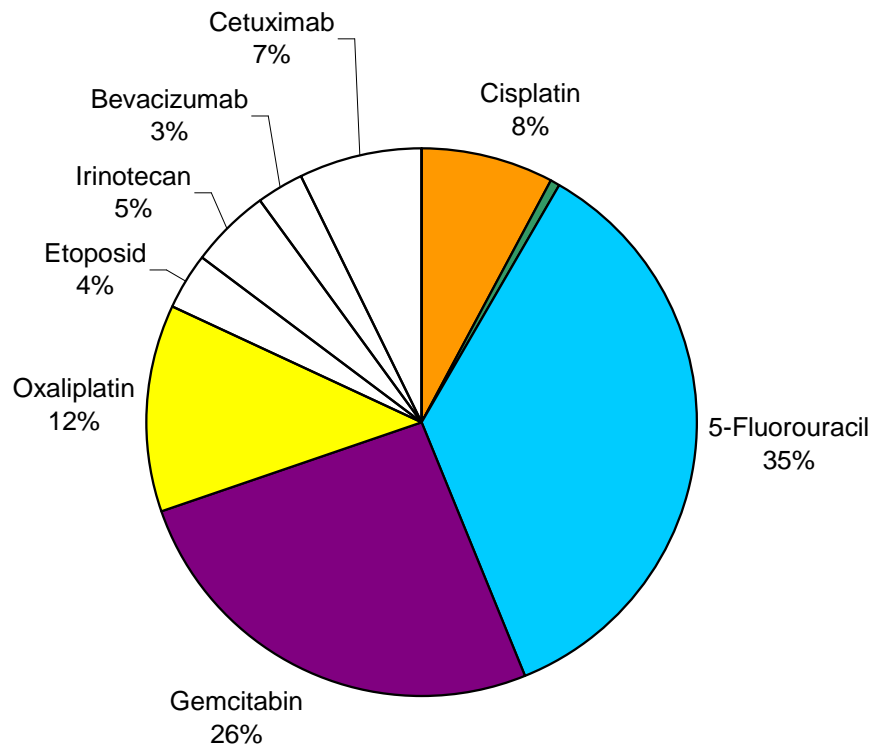


Abbildung 6: Beispiel Zytostatika-Cocktail einer Einrichtung mit Fachrichtung Gastroenterologie (Auswertung nach Anzahl Zubereitungen)

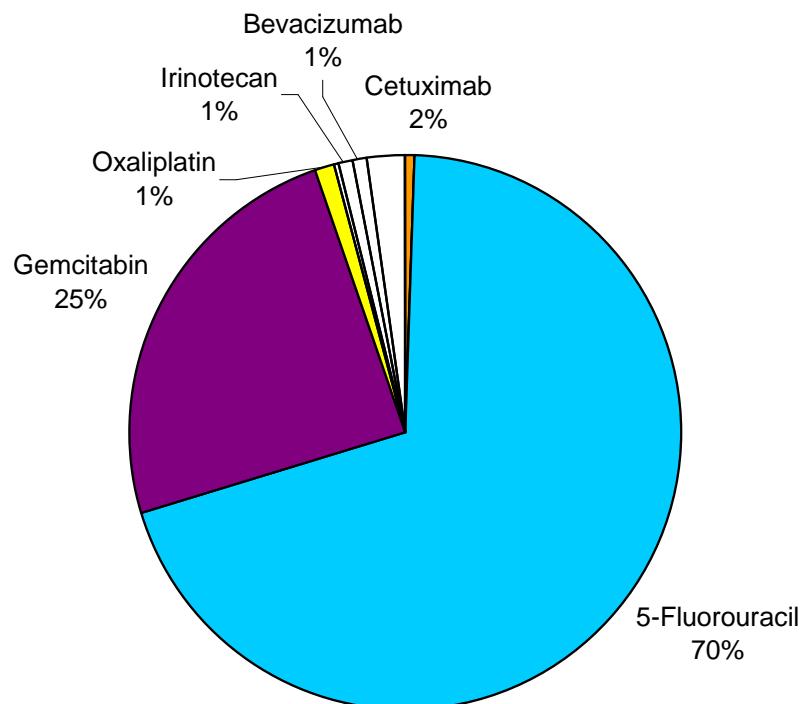


Abbildung 7: Beispiel Zytostatika-Cocktail einer Einrichtung mit Fachrichtung Gastroenterologie (Auswertung nach Menge)

4.2.3 Urologie

Das Prostata-Karzinom stellt mit 26,2 % aller Krebsneuerkrankungen die häufigste bösartige Erkrankung beim Mann dar. Tumore der Harnblase stehen mit 8,4 % aller Tumorneuerkrankungen beim Mann an vierter Stelle, mit 4,1 % bei der Frau an siebter Stelle. Bösartige Tumore der Niere machen 4,4 % aller Neubildungen beim Mann und 3,3 % bei der Frau aus. In der medikamentösen Behandlung des Prostatakarzinoms ist die Hormontherapie primäre Therapieoption. Lediglich bei hormonrefraktären Tumoren kommt Docetaxel im Rahmen einer zytostatischen Therapie zum Einsatz. Auch die aus dem Epithel der Nierentubuli hervorgehenden Tumore sind weitgehend zytostatikaresistent. Der Angiogenese-Hemmer Bevacizumab und das Immunsuppressivum Temsirolimus werden hauptsächlich in der Therapie des Nierenzellkarzinoms verwendet. Als Urothelkarzinome bezeichnet man maligne Tumore des Übergangsgewebes, das die ableitenden Harnwege auskleidet. Dementsprechend kommen sie als Krebs des Nierenbeckens, der Harnleiter, der Harnröhre und als Blasenkrebs vor.

Nachfolgend sind die wichtigsten Therapieprotokolle zur Behandlung urologischer Tumore zusammengestellt. (Tabelle 10). Die Abbildungen 8 und 9 geben einen Einblick in die Substanz-Verwendung einer urologischen Einrichtung.

Tabelle 10: Therapieschemata zur Behandlung urologischer Tumore

Quelle: Das blaue Buch [67], Das Rote Buch [68]

Therapieprotokoll	Wirkstoff	Dosierung	Zyklus	Bemerkung
Prostata-Karzinom				
DOCETAXEL / PREDNISON	Docetaxel	75 mg/m ² 35 mg/m ²	d1 (q21) d1 (q7)	Therapie des hormontherapie- refraktären Prostatakarzinoms
	Prednison	5 mg p.o.	2x/d	
Nierenzellkarzinom				
TEMSIROLIMUS MONO	Temisolimus	25 mg	d1 (q7)	Erstlinien-Therapie des fortge- schrittenen Nierenzell-Karzinoms
BEVACIZUMAB / INF ALPHA-2a	Bevacizumab	10 mg/kg	d1 (q14)	Erstlinien-Therapie des fortge- schrittenen / metastasierten Nierenzellkarzinom
	IFN alpha-2a	9 Mio I.E. s.c.	3x /Woche	
Urothelkarzinome				
GEMCITABIN / CISPLATIN	Gemcitabin	1000 mg/m ²	d1,8,15 (q28)	Erstlinien Therapie des meta- stasierten Urothelkarzinoms
	Cisplatin	75 mg/m ²	d2	
GEMCITABIN MONO	Gemcitabin	1000 mg/m ²	d1,8,15 (q28)	Therapie des Rezidivs, Patienten mit schlechtem AZ / schlechter Nierenfunktion

d: Therapietag, q: Zykluslänge

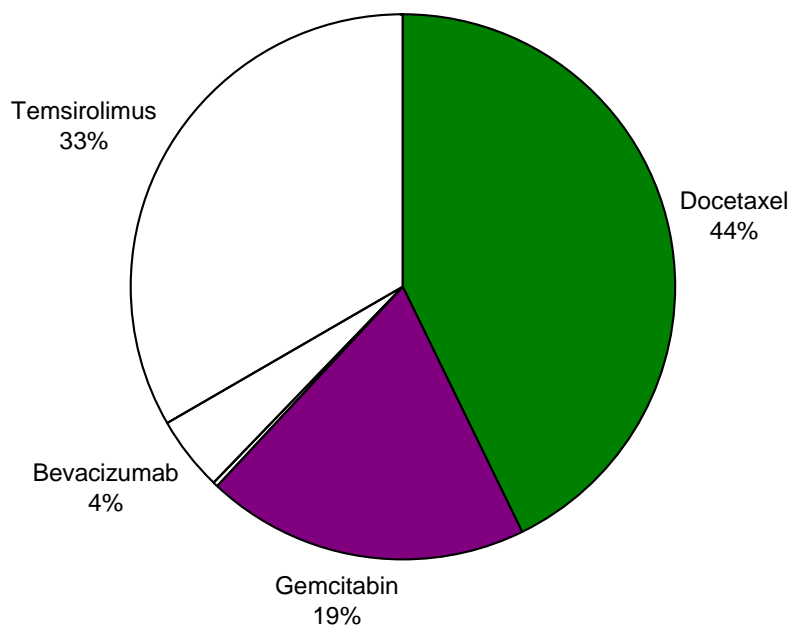


Abbildung 8: Beispiel Zytostatika-Cocktail einer Einrichtung mit Fachrichtung Urologie (Auswertung nach Anzahl Zubereitungen)

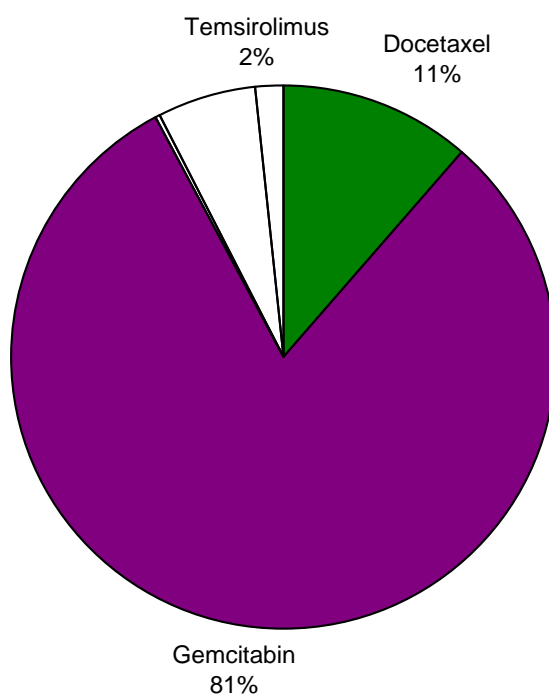


Abbildung 9: Beispiel Zytostatika-Cocktail einer Einrichtung mit Fachrichtung Urologie (Auswertung nach Menge)

4.2.4 Hämato-Onkologie

In hämato-onkologischen Praxen und Tageskliniken werden alle ambulant therapierbaren hämatologischen und soliden Tumore behandelt. Neben den gynäkologischen, gastroenterologischen und urologischen Tumoren – die bereits zuvor abgehandelt wurden – sind Lungenkarzinome, Melanome und Non-Hodgkin-Lymphome typische und häufig vorkommende Tumorerkrankungen. Lungenkarzinome stehen mit 14,2 % aller Neuerkrankungen beim Mann und 7,4 % bei der Frau jeweils an dritter Stelle. Das maligne Melanom der Haut (3,2 % aller Neuerkrankungen beim Mann, 4,3 % bei der Frau) und die Non-Hodgkin-Lymphome (2,8 %/3,2 %) zählt ebenfalls zu den häufigsten Lokalisationen von Tumorneuerkrankungen.

Beim Lungenkarzinom unterscheidet man Tumore des Oberflächenepithels (nicht kleinzellige Lungentumore (NSCLC)) und Tumore, ausgehend von neuroektodermalen Zellen (kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC)). In der Therapie stellt Cisplatin die wirksamste Substanz dar, typische Kombinationspartner sind Etoposid, Gemcitabin, Paclitaxel oder Vinorelbin.

Das maligne Melanom ist ein hochgradig bösartiger Tumor der Pigmentzellen, der früh dazu neigt Metastasen über Lymph- und Blutbahnen zu streuen. Typischerweise wird in der Therapie die immunmodulatorische Substanz Interferon alpha eingesetzt, aber auch Zytostatika wie Dacarbazin oder Fotemustin finden Anwendung.

Unter den Non-Hodgkin-Lymphomen werden bösartige Tumore des lymphatischen Systems zusammengefasst, die sehr unterschiedlich in ihren zugrundeliegenden genetischen Veränderungen, immunologischen Charakteristika als auch in ihrer klinischen Erscheinungsform sind. Dementsprechend unterschiedlich ist auch die Behandlung ausgeprägt.

Einen Überblick über geläufige Behandlungsprotokolle gibt Tabelle 11. Der „Cocktail“ eingesetzter Substanzen gestaltet sich hier am vielfältigsten (Abbildung 10 und 11).

Tabelle 11: Auswahl Schemata zur Therapie des Lungenkarzinoms, des malignen Melanoms und des NHL

Quelle: Das blaue Buch [67], Das Rote Buch [68]

Therapieprotokoll	Wirkstoff	Dosierung	Zyklus	Bemerkung
Lungenkarzinom (SCLC)				
PE	Cisplatin	75 mg/m ²	d1 (q21)	palliative Erstlinien-Therapie
	Etoposid	100 mg/m ²	d1-3	
CARBOPLATIN / ETOPOSID	Carboplatin	AUC 6	d1 (q28)	palliative Erstlinien-Therapie
	Etoposid	120 mg/m ²	d1-3	
ACO	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	d1,2 (q21)	palliative Zweitlinien-Therapie
	Doxorubicin	60 mg/m ²	d1	
	Vincristin	1 mg/m ²	d1,8,15	
TOPOTECAN	Topotecan	1,5 mg/m ²	d1-5 (q21)	bei Rezidiven
Lungenkarzinom (NSCLC)				
CARBOPLATIN/ PACLITAXEL gefolgt von BEVACIZUMAB	Carboplatin	AUC 6	d1 (q21)	Erstlinien-Therapie des meta- stasierten oder rezidivierenden Karzinoms,
	Paclitaxel	200 mg/m ²		
	Bevacizumab	7,5 mg/kg oder 15 mg/kg	d1 (q21)	danach Bevacizumab Erhalt- ungstherapie bis zum Progress
PEMETREXED	Pemetrexed	500 mg/m ²	d1 (q21)	- Erstlinien-Therapie: Kombi- nationstherapie (Cisplatin) - Erhaltungstherapie bei fort- geschrittenem Karzinom - als Zweitlinientherapie bei meta- stasiertem Karzinom
CISPLATIN / VINOELBIN	Cisplatin	70/80 mg/m ²	d1 (q21)	palliative Erstlinien-Therapie bei inoperablem Karzinom
	Vinorelbin	35/30 mg/m ²	d1,15 (q21)	
PACLITAXEL MONO	Paclitaxel	75 mg/m ² / 35 mg/m ²	d1 (q7) d1 (q21)	Zweitlinien-Therapie
GEMCITABIN / CISPLATIN	Gemcitabin	1000 mg/m ²	d1,8 (q21)	Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenem oder meta- stasiertem Karzinoms
	Cisplatin	70-100 mg/m ²	d1	
Malignes Melanom				
PACITAXEL / CARBOPLATIN	Paclitaxel	225 mg/m ²	d1 (q21)	für Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand
	Carboplatin	AUC 6		
FOTEMUSTIN	Fotemustin	100 mg/m ²	d1,8,15 (q42)	Therapie des Rezidivs. Bei disseminiertem malignem Melanom, insbesondere bei gleichzeitiger Metastasierung im Gehirn
DTIC-MONO	Dacarbazin	850 mg/m ²	d1 (q21)	Palliativ, bei schlechtem Allge- meinzustand oder älter 60 Jahre, nicht wirksam wenn Beteiligung des Hirns

Fortsetzung Tabelle 11

Therapieprotokoll	Wirkstoffe	Dosierung	Zyklus	Bemerkungen
Non-Hodgkin-Lymphom				
R-CHOP	Rituximab	375 mg/m ²	d0 (q21)	Therapie z.B. der CLL, des follikulären Lymphoms, Immunozytom, Multiplen Myeloms
	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	d1 (q21)	
	Doxorubicin	50 mg/m ²		
	Vincristin	2 mg		
	Predison	100 mg p.o	d1-5 (q21)	
RITUXIMAB - BENDAMUSTIN	Rituximab	375 mg/m ²	d0 (q21)	Primärtherapie fortgeschrittener indolenter Non-Hodgkin-Lymphome im Kombinationsprotokoll
	Bendamustin	90 mg/m ²	d1-2	
RITUXIMAB CYCLOPHOSPHAMID / FLUDARABIN	Rituximab	375 mg/m ²	d1 (q28)	Rezidivtherapie
	Cyclophosphamid	300 mg/m ²	d2-4	
	Fludarabin	30 mg/m ²		

d: Therapietag, q: Zykluslänge, AUC: area under the curve

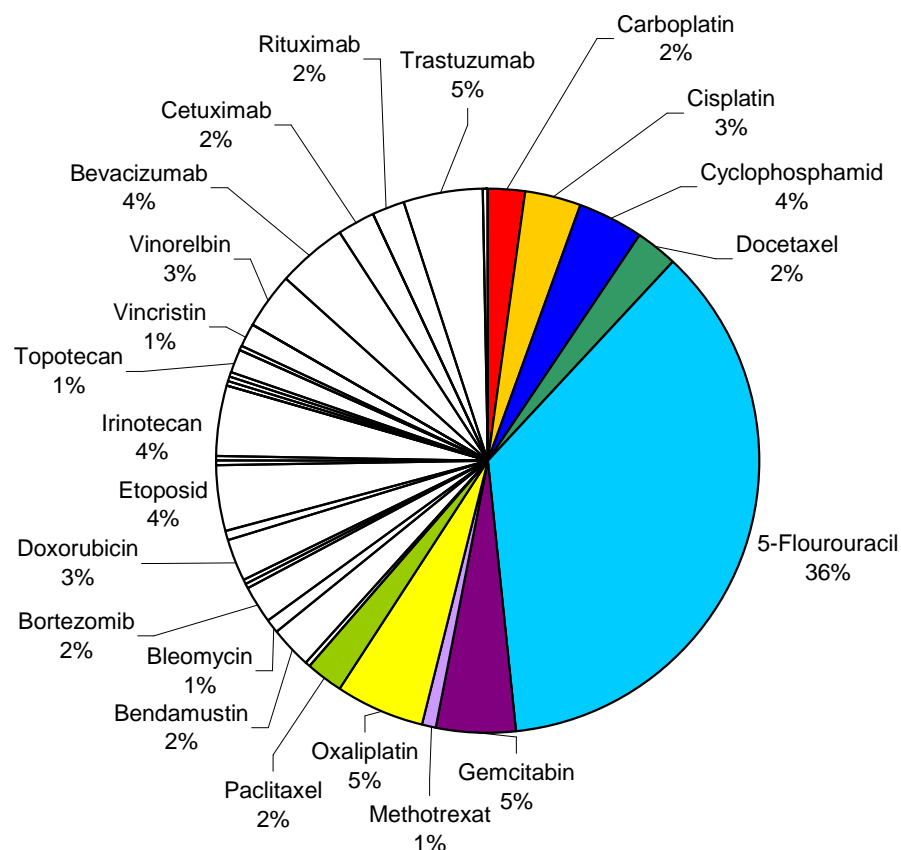


Abbildung 10: Beispiel Zytostatika-Cocktail einer hämato-onkologischen Einrichtung (Auswertung nach Anzahl Zubereitungen)

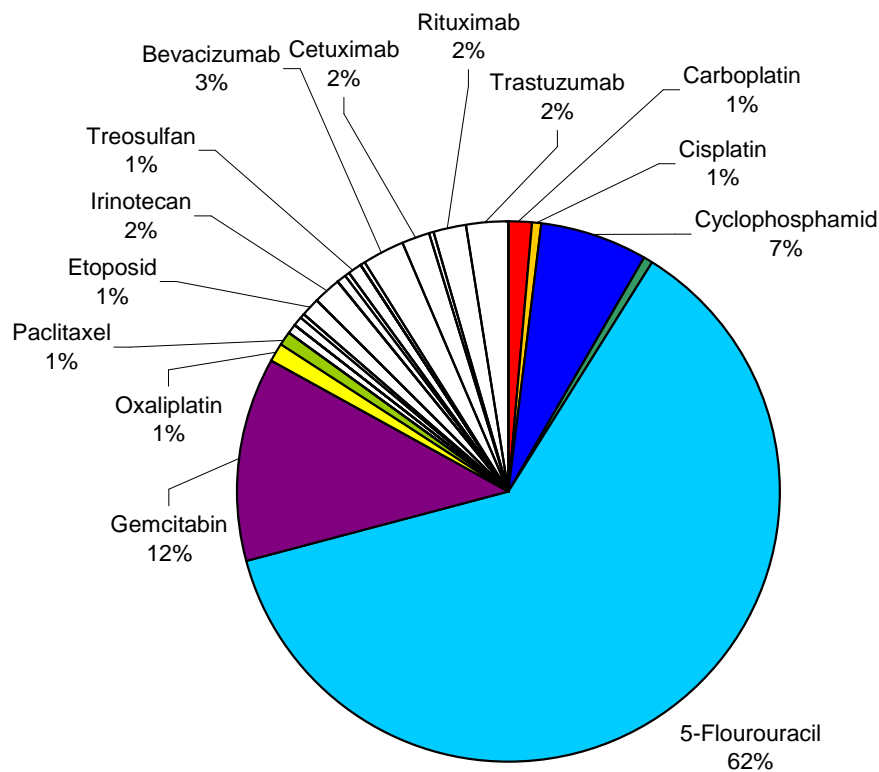


Abbildung 11: Beispiel Zytostatika-Cocktail einer Hämatonkologischen Einrichtung (Auswertung nach Menge)

4.2.5 Kinderonkologie

Mit einem Anteil von etwa 34 % sind Leukämien die häufigsten Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Tumore des zentralen Nervensystems - unterschiedlichster Ausprägung - und maligne Lymphome folgen mit 23 % bzw. 12 % auf Rang zwei und drei.

Fast alle malignen Tumore und hämatologischen Systemerkrankungen im Kinder- und Jugendalter sprechen gut auf eine Behandlung mit Zytostatika an. Aus diesem Grund steht die Chemotherapie – in Form einer intensivierten, systemischen Polychemotherapie - im Mittelpunkt der Behandlung. In komplexen Therapieprotokollen – meist im Rahmen von Studien - findet die Therapie üblicherweise im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthaltes statt. In kinderonkologischen Ambulanzen/Tageskliniken kann neben Blutbildkontrollen und Nachuntersuchungen auch eine Verabreichung von Chemotherapien stattfinden.

Häufig eingesetzte Zytostatika in der ambulanten Therapie pädiatrischer Tumore sind Cyclophosphamid, Cytarabin, Methotrexat oder die Substanzklasse der Vinca-Alkaloide. Beispielhaft ist nachfolgend anzahl- und mengenmäßig der Zytostatika-Cocktail einer kinderonkologischen Tagesklinik abgebildet (Abbildung 12 und 13).

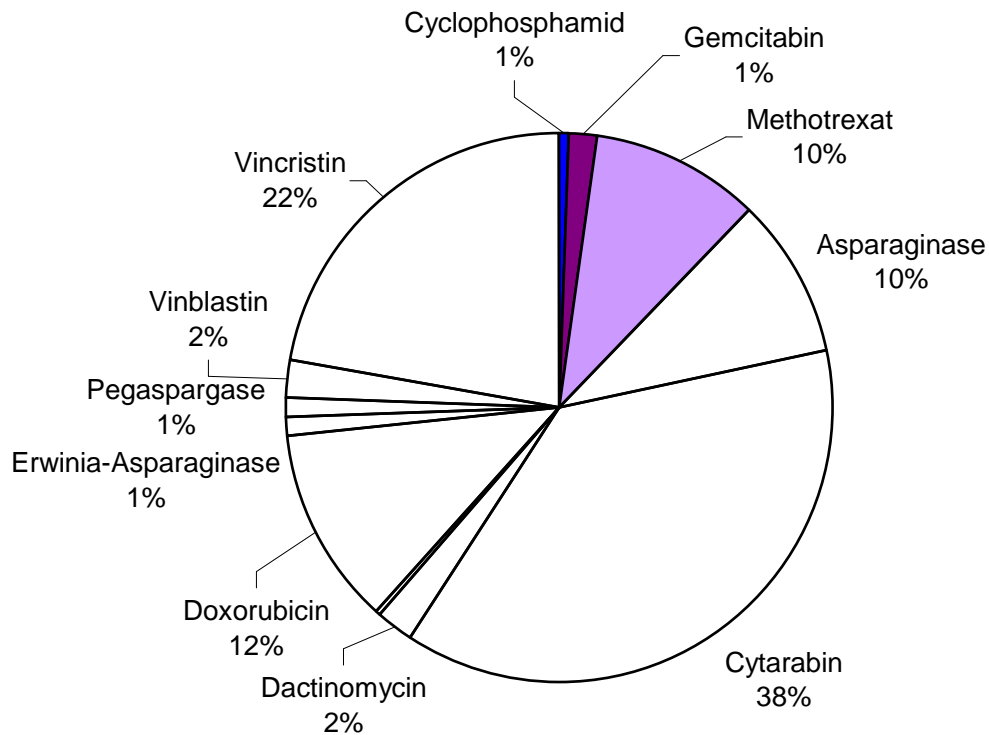


Abbildung 12: Beispiel Zytostatika-Cocktail einer kideronkologischen Einrichtung (Auswertung nach Anzahl Zubereitungen)

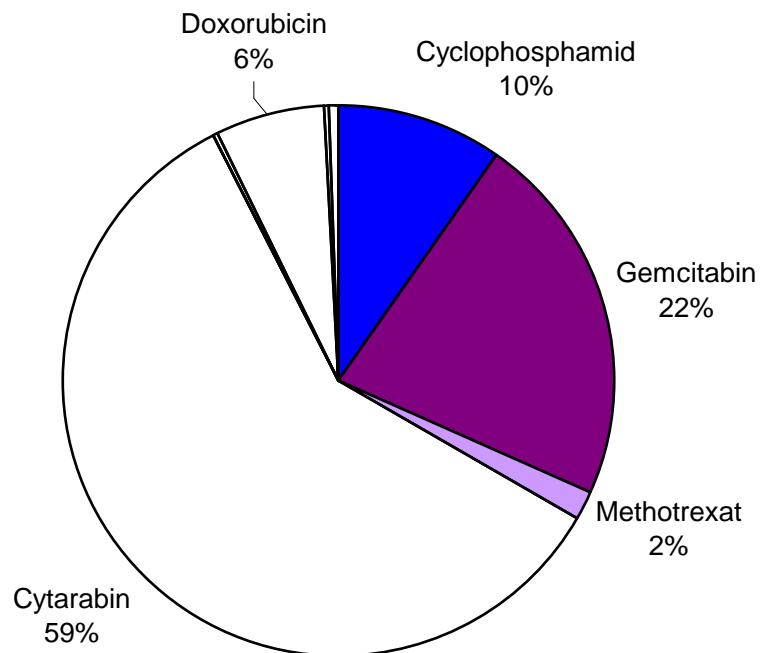


Abbildung 13: Beispiel Zytostatika-Cocktail einer kideronkologischen Einrichtung (Auswertung nach Menge)

4.3 WIPON-Studie

4.3.1 Deskriptive Auswertung der Fragebögen

Insgesamt wurden an 137 onkologische Einrichtungen (98 Praxen und 39 Tageskliniken) in Südbayern Fragebögen verschickt. Abbildung 14 zeigt die Rekrutierung der Studienteilnehmer.

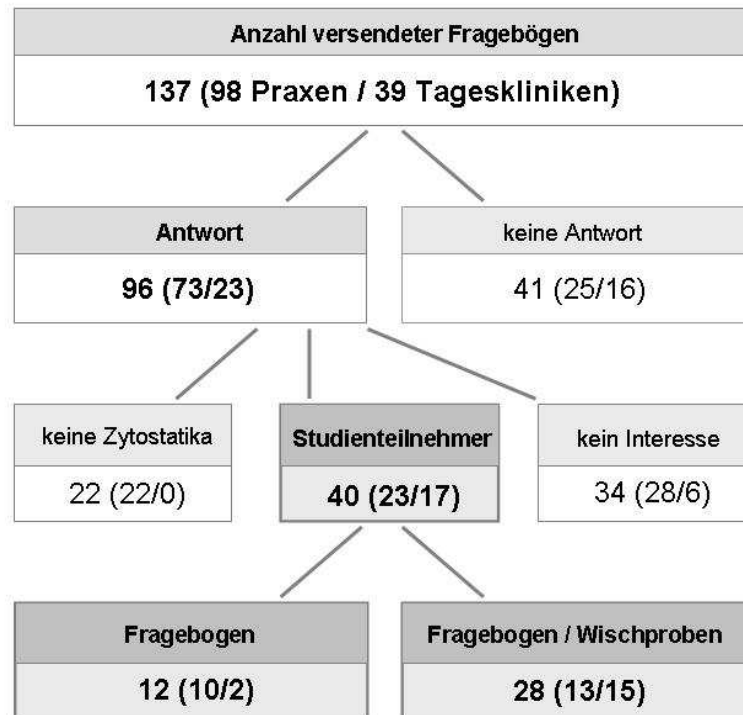


Abbildung 14: Flussdiagramm der Rekrutierung der Studienteilnehmer

Insgesamt nahmen 40 Einrichtungen an der Studie teil (29,2 %). Dreiundzwanzig Fragebögen stammten aus onkologischen Praxen und 17 aus Tageskliniken. Davon wurden 28 Einrichtungen (13 Praxen/15 Tageskliniken) mit Wischproben auf Oberflächenkontaminationen mit Zytostatika untersucht. Zusätzlich zu den beprobten Einrichtungen hatten noch weitere zwei Teilnehmer (eine Praxis und eine Tagesklinik) Interesse an Wischproben. Diese wurden aufgrund einer zu geringen Anzahl an applizierten Zubereitungen pro Woche nicht im Wischprobenmonitoring berücksichtigt.

4.3.1.1 Allgemeine Daten

Fachrichtung

Bei der Mehrheit der Studienteilnehmer handelte es sich um hämato-onkologische Einrichtungen (n=25). An zweiter Stelle lag die Gynäkologie (n=9). Weitere Fachrichtungen und deren Verteilung unter den Praxen und Tageskliniken sind in Abbildung 15 dargestellt.

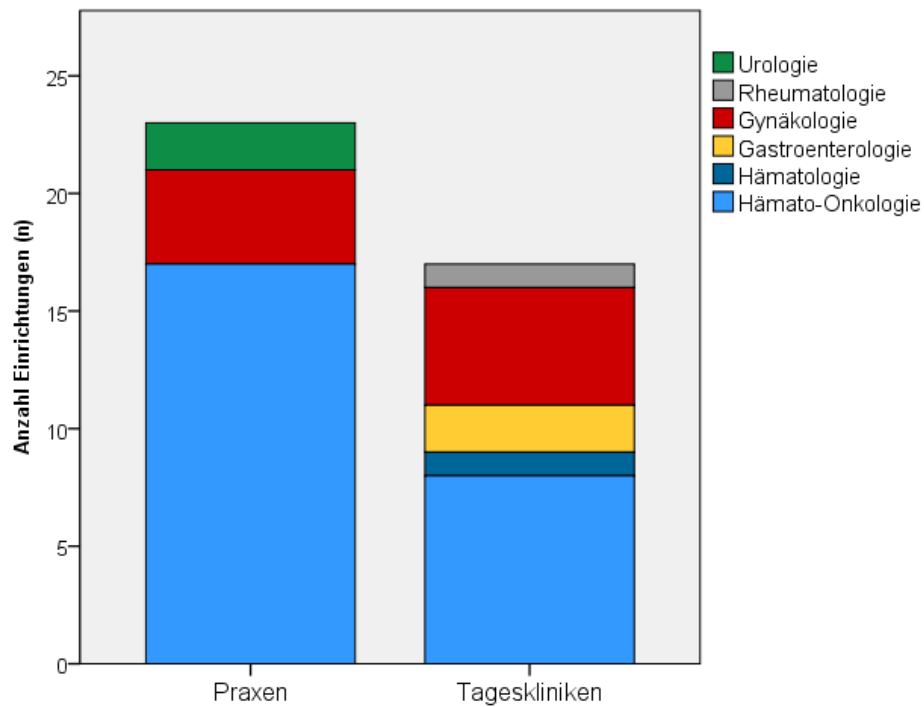


Abbildung 15: Fachrichtungen der onkologischen Praxen und Tageskliniken

Geographische Lage der Studienteilnehmer

Die Standorte der Praxen und Tageskliniken verteilten sich auf 16 Städte in Südbayern (Abbildung 16), wobei München und Augsburg Zentren sind, in denen jeweils mehrere Einrichtungen an der Studie teilnahmen.

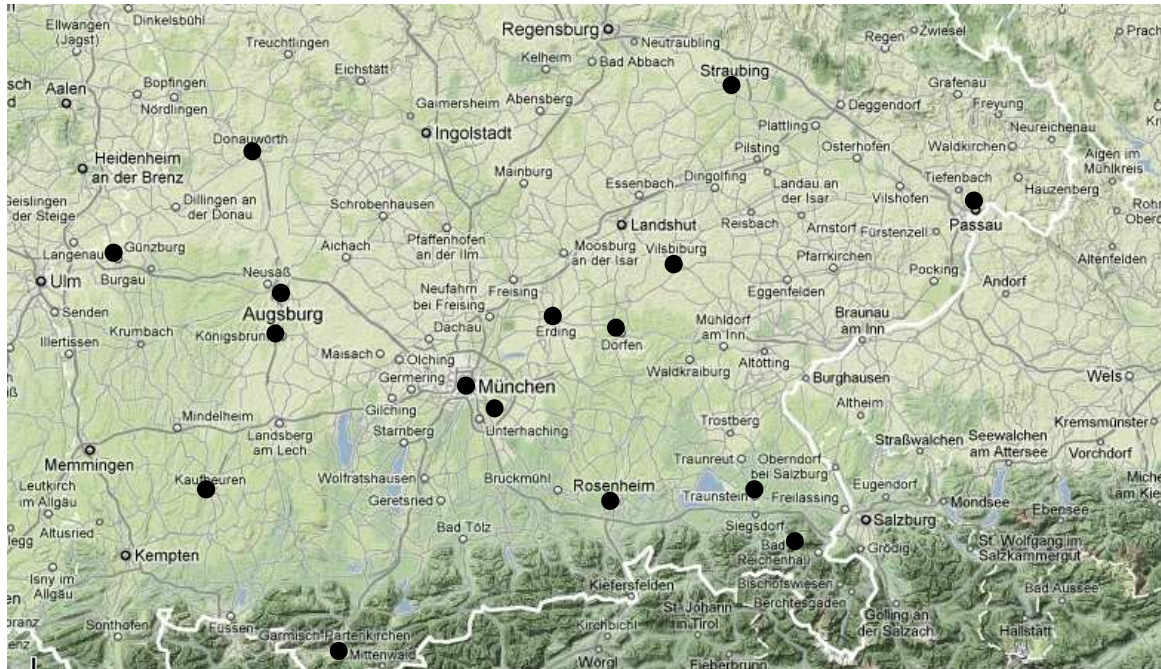


Abbildung 16: Geographische Verteilung der Studienteilnehmer in Südbayern
(falls mehrere Studienteilnehmer aus der gleichen Stadt stammen, wurden diese nicht separat aufgeführt)

Qualifikation der Beschäftigten im Umgang mit Zytostatika

Insgesamt waren in den 40 onkologischen Praxen und Tageskliniken 457 Personen tätig. Davon arbeiteten nahezu zwei Drittel ($n=291$) in einem Arbeitsumfeld, in dem sie unmittelbaren Umgang mit Zytostatika hatten. Sie waren beispielsweise an der Verabreichung der Zytostatika-Zubereitungen oder an der Patientenbetreuung beteiligt. 97,6 % der Beschäftigten gehörten den folgenden drei Berufsgruppen an: Ärzte/Ärztinnen, Gesundheits- und Krankenschwestern/-pfleger und medizinische Fachangestellte (Abbildung 17).

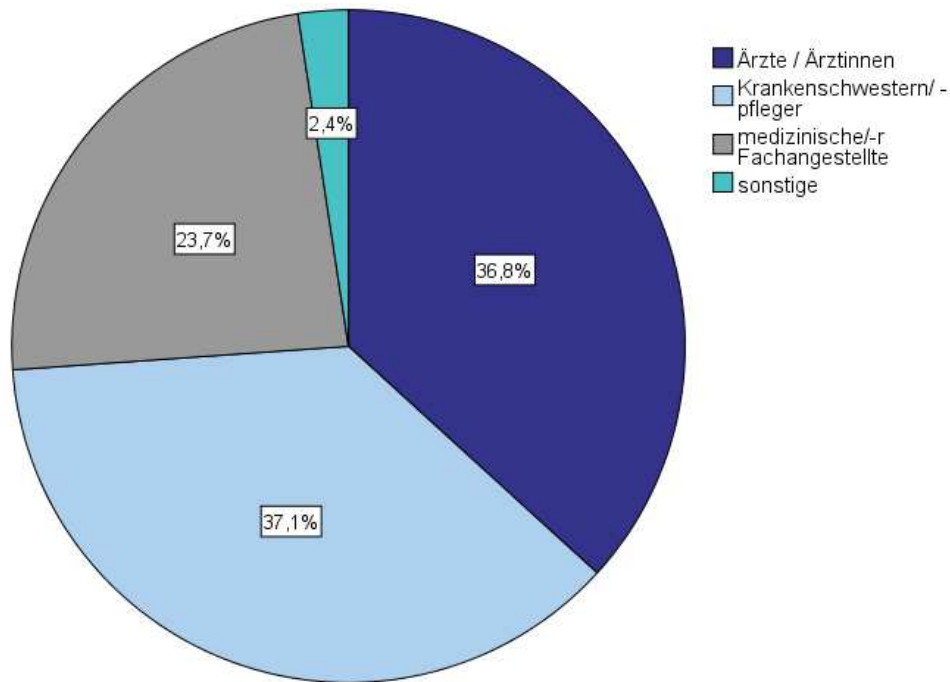


Abbildung 17: Qualifikation der Personen mit Zytostatika-Umgang

Betrachtet man die Personalsituation in den Praxen und Tageskliniken getrennt, so war der Anteil an Ärzten in Tageskliniken geringfügig höher (42,4 % vs. 32,5 %). Zur Unterstützung der ärztlichen Tätigkeiten waren in Tageskliniken überwiegend Krankenschwestern/-pflegern beschäftigt, der Anteil an medizinischen Fachangestellten betrug lediglich 3,6 %. Hingegen war in onkologischen Praxen das Verhältnis von Krankenschwestern zu medizinischen Fachangestellten etwa 40:60. Als weitere Berufsgruppen, die unmittelbaren Umgang mit Zytostatika hatten, wurden im Fragebogen medizinisch technische Assistenten/-innen und pharmazeutisch technische Assistenten/-innen (PTA) genannt. Die PTAs waren beispielsweise in einer Praxis tätig, in der die Zytostatika vor Ort zubereitet wurden. Reinigungspersonal wurde in dieser Auswertung nicht berücksichtigt.

Anzahl der Personen mit Zytostatika-Umgang

Die Anzahl der Personen je onkologischer Einrichtung, die Tätigkeiten mit Zytostatika ausübten, variierte zwischen einer bis hin zu 17 Personen (Abbildung 18). Bei der Mehrheit der Studienteilnehmer waren zwischen drei und zehn Mitarbeiter an der Verabreichung der Zytostatika-Zubereitungen und Patientenbetreuung beteiligt. Der Durchschnitt lag bei 7,3 Personen je Einrichtung.

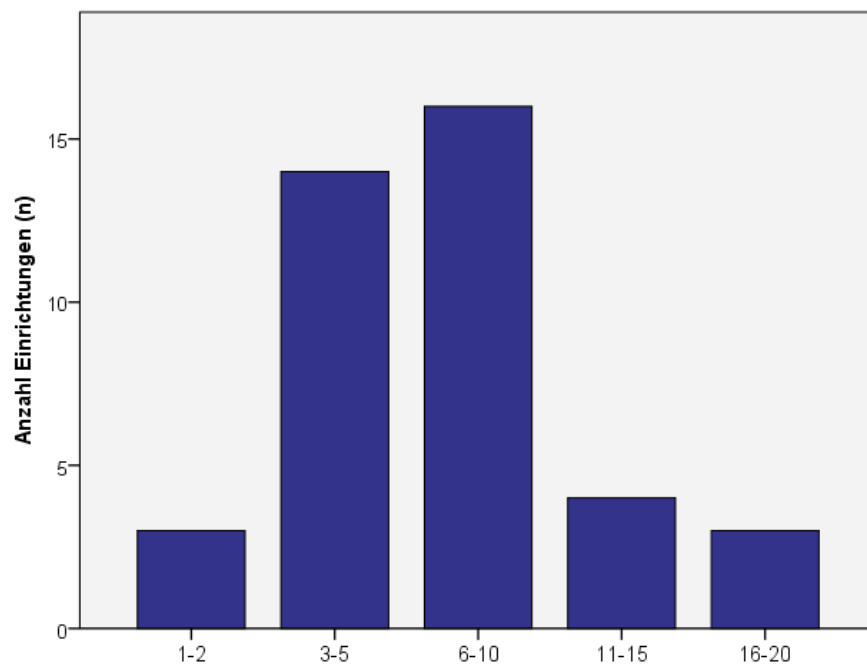


Abbildung 18: Anzahl Personen mit Zytostatika-Umgang je Einrichtung

Anzahl Therapieplätze

Im Durchschnitt verfügte jede Praxis/Tagesklinik über 10,6 Therapieplätze. Die Angaben schwankten zwischen einem und 30 Therapieplätzen je Einrichtung. Abbildung 19 zeigt die Verteilung der Therapieplätze je onkologische Einrichtung.

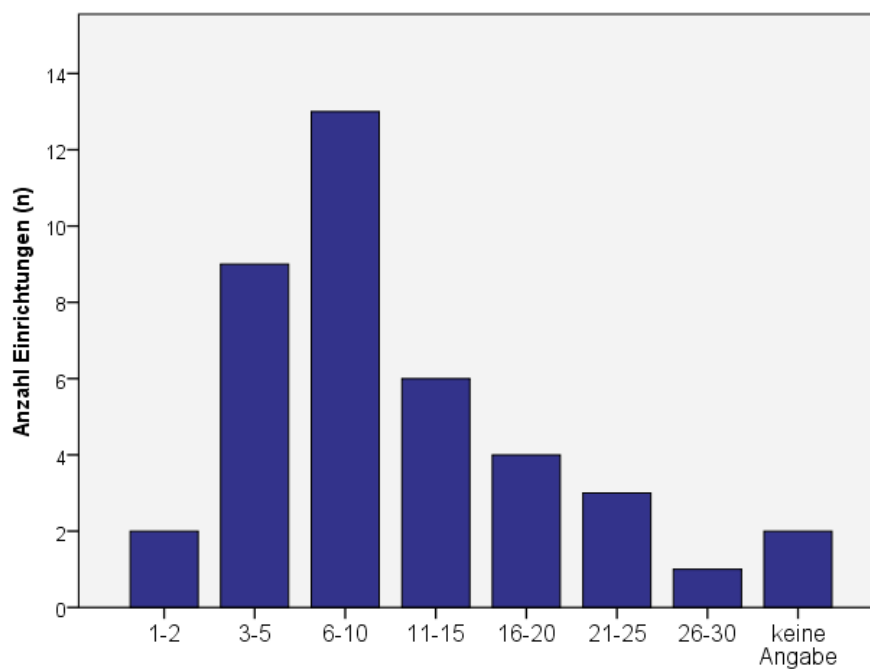


Abbildung 19: Anzahl Therapieplätze je Einrichtungen

Anzahl verabreichte Zytostatika-Zubereitungen

Um Angaben über Anzahl und Menge verabreichter Zytostatika-Zubereitungen zu erhalten, wurden die onkologischen Einrichtungen gebeten, dem Fragebogen eine Jahresstatistik von 2009 beizufügen. Insgesamt 17 Einrichtungen (42,5 %) stellten uns eine entsprechende Auswertung zur Verfügung (vgl. Abschnitt 4.3.2).

Um darüber hinaus von allen Studienteilnehmern wenigstens eine annähernde Aussage über die Anzahl der verabreichten Zytostatika-Zubereitungen zu erhalten, wurde im Fragebogen zusätzlich die Anzahl verabreichter Zubereitungen je Woche erfragt. Da einige onkologische Einrichtungen über kein elektronisches Dokumentations- und Auswertungssystem verfügten, erschien uns der Zeitraum von einer Woche als geeignet, um von den Mitarbeitern der Einrichtungen die Anzahl verabreichter Zytostatika realistisch abschätzen zu können. Im Durchschnitt wurden wöchentlich 63,7 Zubereitungen je Einrichtung verabreicht. Die Angaben variierten dabei von einer bis hin zu 350 Zytostatika-Zubereitungen (Abbildung 20).

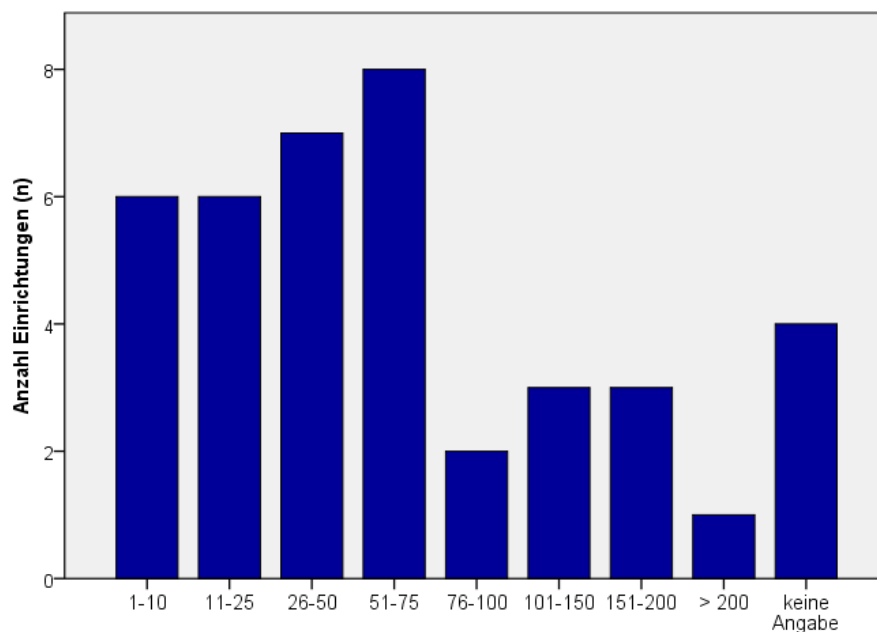


Abbildung 20: Anzahl verabreichter Zytostatika-Zubereitungen pro Woche je Einrichtung

Die Mehrheit (67,5 %) verabreichte je Woche weniger als 75 Zytostatika-Zubereitungen. In Praxen wurden durchschnittlich 73 Zubereitungen je Woche appliziert, in Tageskliniken 50. Die meisten Zubereitungen wurden in hämato-onkologischen Einrichtungen verabreicht - durchschnittlich 87 pro Woche. Niedrigere Applikationszahlen hatten die Gastroenterologie (29,5) und die Gynäkologie (28). Die restlichen Fachrichtungen applizierten maximal zehn Zytostatika-Zubereitungen pro Woche.

Es zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Anzahl verabreichter Zubereitungen und der Anzahl an Therapieplätzen je Einrichtung (Abbildung 21). Dabei wurden in onkologischen Praxen im Durchschnitt mehr Zubereitungen auf einer größeren Anzahl an Therapieplätzen verabreicht.

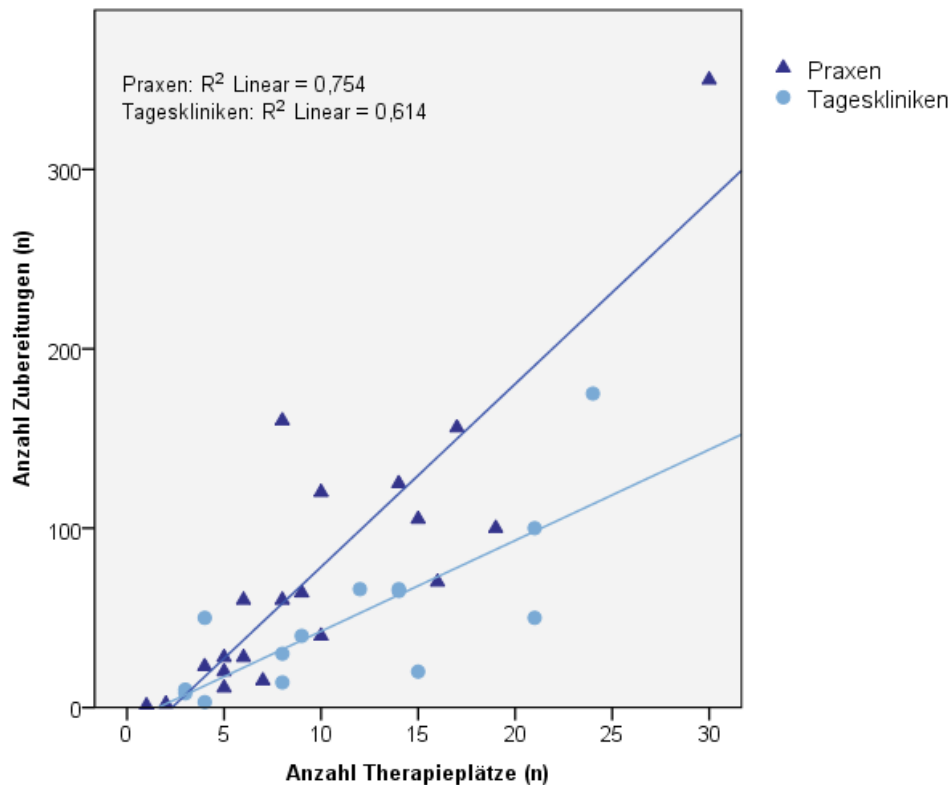


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen der Anzahl verabreichter Zytostatika-Zubereitungen und der Anzahl Therapieplätze in Praxen und Tageskliniken

Es war keine Korrelation zwischen der Anzahl verabreichter Zytostatika und der Anzahl an Beschäftigten je Einrichtung, die Zytostatika handhabten, zu erkennen. Bei Studienteilnehmern mit mehr als fünf Mitarbeitern zeichnete sich trendmäßig ab, dass in Praxen mehr Zubereitungen von einer geringen Anzahl an Beschäftigten verabreicht wurden, als in Tageskliniken.

4.3.1.2 Anlieferung und Lagerung der Zytostatika-Zubereitungen

Transport der Zubereitungen

Um den Transport sicher und hygienisch einwandfrei durchführen zu können, wurden die Zytostatika-Zubereitungen bei nahezu allen onkologischen Einrichtungen (92,5 %) einzeln eingeschweißt bzw. im Folienbeutel verpackt, von der Apotheke angeliefert. 5 % der Studienteilnehmer gaben im Fragebogen an, dass dies nur bei einem Teil der Zubereitungen erfolgte. Eine Praxis bereitete alle Zytostatika selbst zu, somit war kein überbetrieblicher Transport notwendig.

Lagerung der Zytostatika-Zubereitungen

Abbildung 22 gibt einen Überblick über die Lagerbedingungen der Zytostatika-Zubereitungen in den onkologischen Einrichtungen.

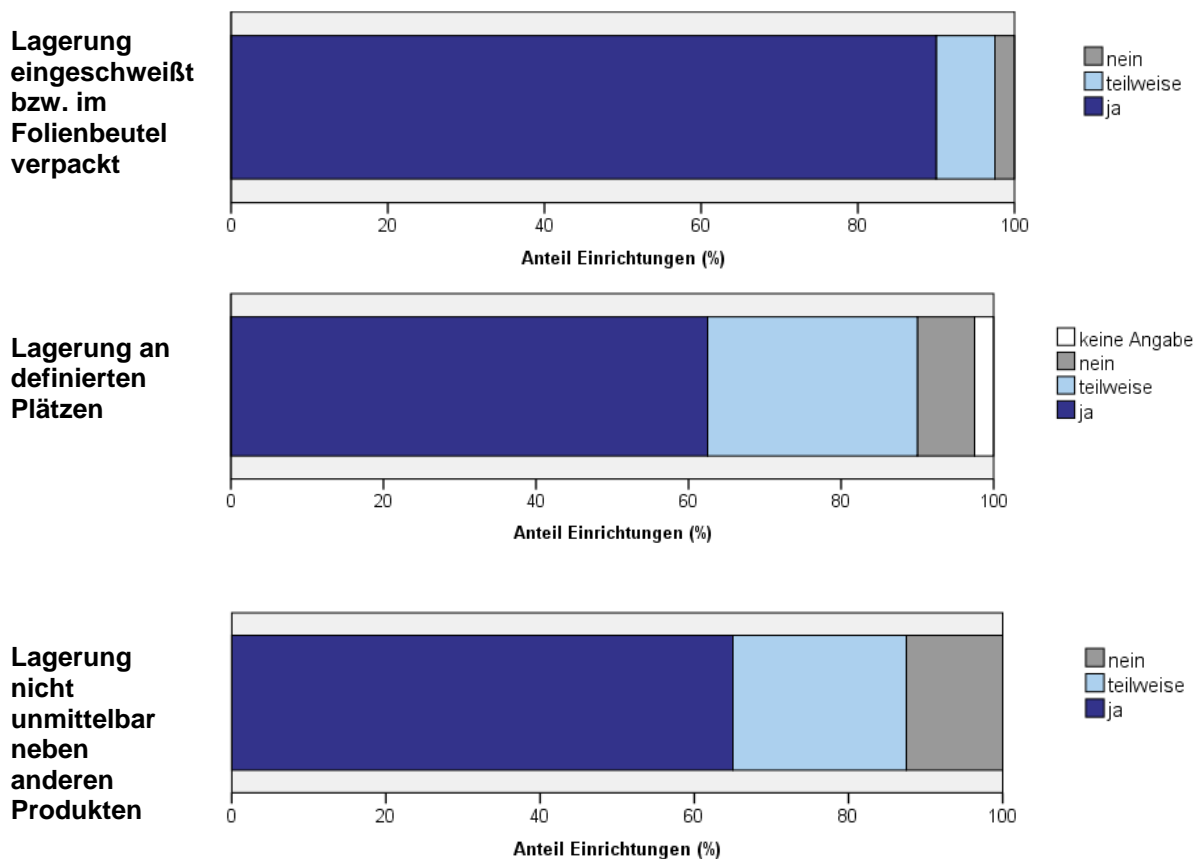


Abbildung 22: Spezifizierung der Lagerung der Zytostatika-Zubereitungen bis zur Applikation

Um eine hygienisch optimale Lagerung zu gewährleisten und darüber hinaus beispielsweise durch ausgelaufene Zubereitungen keine großflächigen Kontaminationen der Umgebung zu riskieren, erfolgte die Lagerung der Zytostatika bei 90,0 % der Einrichtungen eingeschweißt bzw. im Folienbeutel verpackt. Weitere 7,5 % gaben an, nur einen Teil der Zubereitungen eingeschweißt zu lagern.

Zytostatika, die nicht zeitnah appliziert werden, müssen geeignet zwischengelagert werden. Idealerweise sollte dies an einem dafür vorgesehenen, besonders gekennzeichneten Ort erfolgen - getrennt von anderen Arzneimitteln und Produkten. 62,5 % der Studienteilnehmer lagerten die Zubereitungen an definierten Plätzen. 35 % der onkologischen Einrichtungen gaben an, nicht oder nur teilweise über definierte Plätze für die Zwischenlagerung zu verfügen.

Bei 65 % erfolgte die Lagerung getrennt von anderen Arzneimitteln und Produkten. Dahingegen machten 12,5 % der Studienteilnehmer die Aussage, die Zubereitungen in unmittelbarer Nähe davon zu lagern, 22,5 % praktizierten dies teilweise.

Gibt es definierte Arbeitsflächen?

Durch die unspezifische Nutzung von Arbeitsflächen bei der Lagerung und Vorbereitung kann es zu Verschleppungen und Kontamination der Beschäftigten kommen, wenn Handschuhe nicht konsequent getragen werden. 20 % der Studienteilnehmer besaßen ausgewiesene Arbeitsflächen, auf denen ausschließlich Tätigkeiten mit Zytostatika stattfanden. 35 % stimmten dieser Aussage teilweise zu, während 32,5 % über keine entsprechenden Arbeitsbereiche verfügten. 12,5 % machten dazu keine Angabe (Abbildung 23).

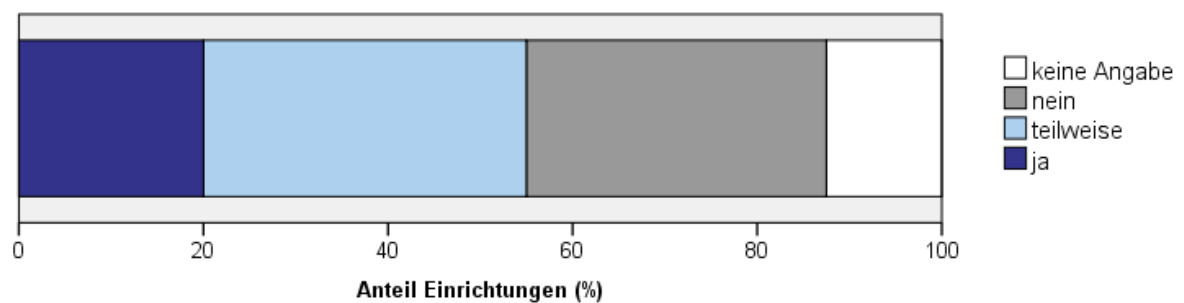
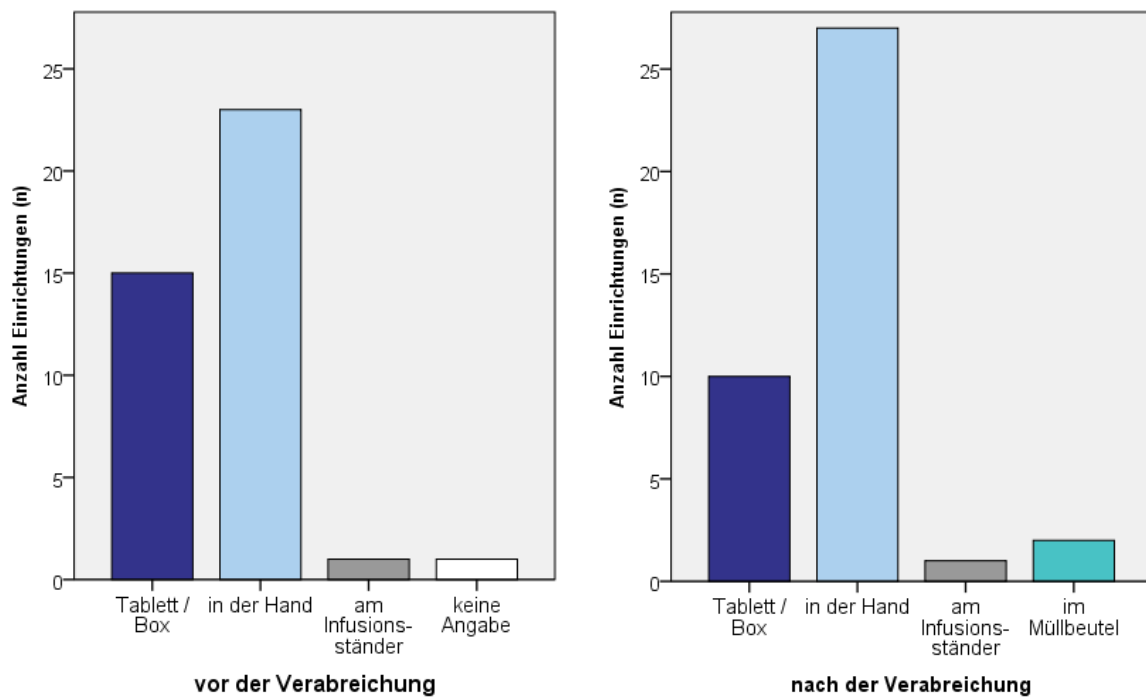


Abbildung 23 : Gibt es definierte Arbeitsflächen für Tätigkeiten mit Zytostatika?

Transport der Zubereitungen innerhalb der Einrichtungen**Abbildung 24: Transport der Zytostatika-Zubereitungen innerhalb der Einrichtungen**

Beschäftigte von der Mehrheit der Praxen und Tageskliniken transportierten die Zytostatika-Zubereitungen sowohl vor als auch nach der Verabreichung in der Hand (Abbildung 24). 37,5 % der Einrichtungen benützten vor der Applikation und 25,0 % danach ein Tablett. Die Verwendung von auslaufsicheren Tablett/Boxen, die idealer Weise noch gekennzeichnet, leicht zu reinigen und mit einer saugfähigen Schutzunterlage ausgelegt sind, reduzieren das Risiko von Kontaminationen der Transportwege. Zwei Einrichtungen verpackten das System nach der Applikation direkt am Therapieplatz in eine Mülltüte, bevor dieses zum Abfallbehälter transportiert wurde.

4.3.1.3 Vorbereitung

Vorbereiten der Zytostatika-Infusionen für die Applikation

Generell besteht beim Vorbereiten der Zytostatika-Infusionen das Risiko einer Kontamination der Beschäftigten und der Umgebung. Durch Anlieferung der Zubereitungen mit konnektierten und mit Trägerlösung befüllten Infusions- oder Koppelsystemen entfällt dieser Arbeitsschritt. Es sind somit keine weiteren Manipulationen an den Zubereitungen durch das applizierende Personal vonnöten. 65 % der Praxen und Tageskliniken bekamen alle Zytostatika in beschriebener Weise von den Apotheken geliefert (Abbildung 25). 27,5 % der Teilnehmer machten die Angabe, alle oder einen Teil der Infusionen selbst für die Applikation vorzubereiten. Hierzu wird das Infusionsbesteck mit Trägerlösung befüllt, entlüftet und danach durch den Einsteckstutzen der Infusionsbeutel /-flaschen gestochen.

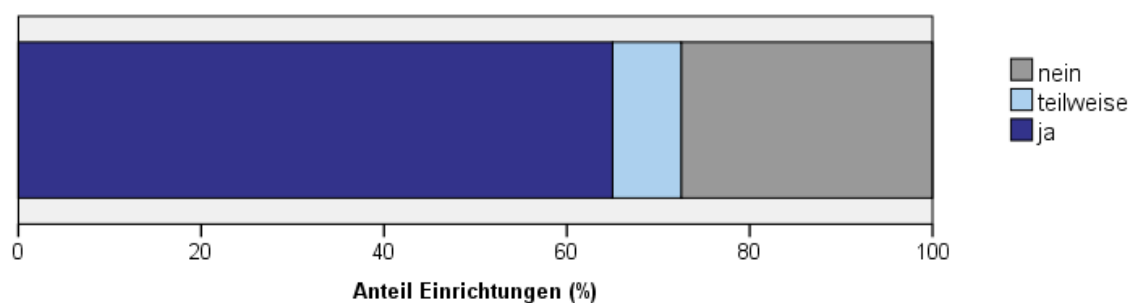


Abbildung 25: Anlieferung der Zytostatika-Zubereitungen aus der Apotheke mit konnektiertem Infusions- bzw. Koppelsystem

Sechsenddreißig Prozent der Studienteilnehmer, die selbst vorbereiten, nutzten hierzu einen Arbeitsplatz in einem separaten Vorbereitungsraum oder im Labor. Bei 64 % fand die Vorbereitung im Therapieraum statt. Entsprechend den bereits zitierten Empfehlungen sollte die Vorbereitung an einem Arbeitsplatz, abseits vom allgemeinen Stationsbetrieb, in einem Raum mit möglichst wenig Durchgangverkehr und ohne Zugluft, erfolgen.

Die Infusionsbestecke wurden bei nahezu allen onkologischen Einrichtungen mit Trägerlösung befüllt. Lediglich zwei Praxen verwendeten hierfür die jeweilige Zytostatikahaltung. Würde beim Konnektieren des Infusionsbestecks an den venösen Zugang des Patienten Flüssigkeit austreten, handelt es sich um zytostatikahaltige Flüssigkeit. Ob dies einen Einfluss auf das Kontaminationsniveau der Umgebung hat, konnte nicht weiter untersucht werden, da beide Praxen der Entnahme von Wischproben nicht zustimmten.

Manipulation an den Zubereitungen

Eine Entnahme von Zytostatikallösung aus dem Infusionsbeutel durch das medizinische Personal, zum Beispiel aufgrund einer kurzfristig veranlassten Dosisreduktion, stellt in vielerlei Hinsicht ein kritischer Arbeitsschritt dar. Zum einen besteht eine hohe Kontaminationsgefahr der Beschäftigten und der Umgebung, zum anderen kann die Sterilität des Produkts nicht mehr gewährleistet werden. Auch ist aufgrund des schwankenden Füllvolumens der Infusionsbeutel die Dosiergenauigkeit nicht mehr gegeben. Zwei der Einrichtungen machten im Fragebogen die Angabe, wenn notwendig, vor der Applikation Zytostatikallösung aus der Zubereitung zu entnehmen.

Verwendung von Glasflaschen für Zytostatika-Zubereitungen

Den besten Schutz gegen Bruch beim Transport und bei versehentlichem Fallenlassen bieten Kunststoffbeutel und -flaschen als Behältnisse für die fertigen Zytostatika-Zubereitungen. Etwa 78 % der onkologischen Einrichtungen verabreichten nie Zytostatika, die in Glasflaschen zubereitet sind. 20 % gaben an, selten in Glasflaschen zubereitete Zytostatika zu applizieren. Eine Praxis benutzte häufig Glasflaschen. Bei der Frage nach den Ursachen unbeabsichtigter Freisetzung von Zytostatika (vgl. Abschnitt 4.3.1.6) wurde von niemandem Glasbruch angegeben.

Orale Zytostatika

Orale Therapien gewinnen in der Onkologie immer mehr an Bedeutung. Neben einer größeren Flexibilität für den Patienten und des Verzichts auf einen venösen Zugang, bietet sich in den Ambulanzen ein flexibleres Management ambulanter Patienten bei steigenden Patientenzahlen. In 52,5 % der Praxen und Tageskliniken wurden - neben Zytostatika zur parenteralen Anwendung - auch orale Zytostatika in den Räumlichkeiten verabreicht. In 42,5 % der Einrichtungen hatten die Beschäftigten keinen Umgang mit oralen Zytostatika, fünf Prozent machten hierzu keine Angabe.

Die zytostatikahaltigen Tabletten und Kapseln sollten von den Beschäftigten in einem separaten Arbeitsgang für die Patienten gerichtet werden. Dabei sollte die Entnahme der oralen Zytostatika aus der Originalverpackung unmittelbar vor der Einnahme erfolgen und wegen der Abriebgefahr in einen Einmal-Medikamentenbecher gegeben werden. Die Angaben der Teilnehmer zur Handhabung oraler Zytostatika durch die Beschäftigten sind in Abbildung 26 dargestellt.

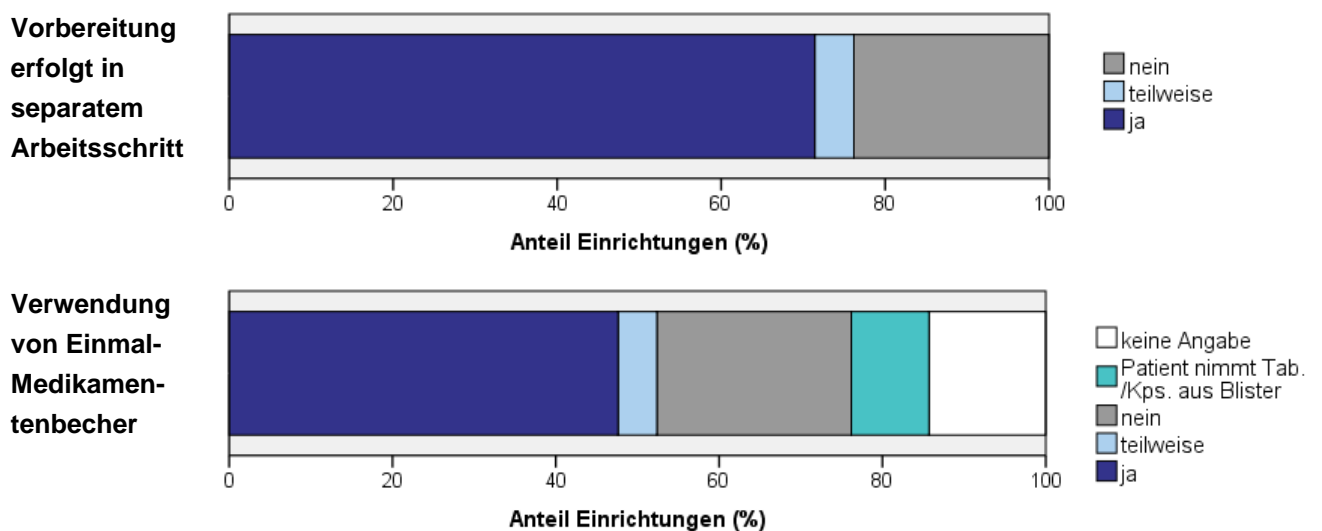


Abbildung 26: Vorbereitung oraler Zytostatika durch Mitarbeiter onkologischer Einrichtungen

4.3.1.4 Applikation

Verwendung geschlossener Infusionssysteme

Um bei der Verabreichung das Kontaminationsrisiko zu minimieren, sollten spezielle Zytostatika-Infusionssysteme verwendet werden. Diese verzweigten Systeme ermöglichen eine Applikation – einschließlich Entlüftung und Nachspülen – in einer geschlossenen Einheit. Es ist somit ein sicherer Wechsel der Lösungen möglich und Umsteckvorgänge, bei denen es zur Freisetzung von Zytostatikallösung kommen kann, sind nicht notwendig. Zudem kann ein kontaminationsarmes Konnektieren und Diskonnektieren des Infusionsbestecks am venösen Zugang des Patienten erfolgen.

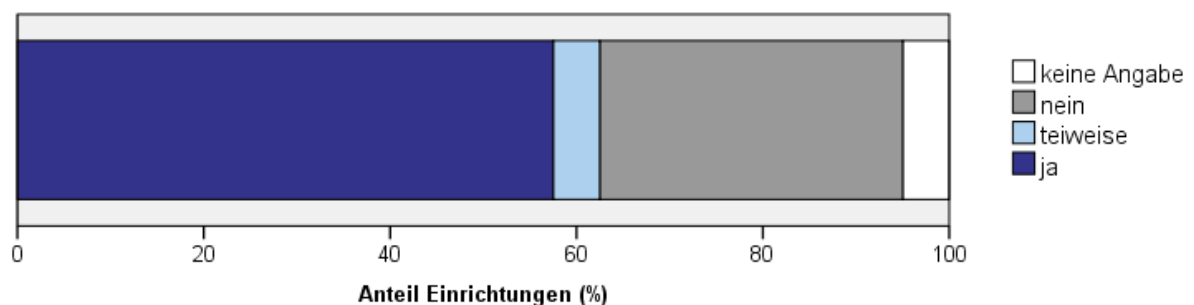


Abbildung 27: Verwendung geschlossener Infusionssysteme bei der Verabreichung

Es arbeiteten 57,5 % der Studienteilnehmer immer mit den beschriebenen Infusionssystemen, fünf Prozent teilweise (Abbildung 27). 32,5 % verzichteten auf die Verwendung dieser speziellen Infusionssysteme und müssen dementsprechend Umsteckvorgänge in Kauf nehmen, was mit einem potentiellen Kontaminationsrisiko einhergeht.

Nachspülen

Fünfundsechzig Prozent der Einrichtungen spülten nach der Applikation des Zytostatikums die Infusionsleitung mit Trägerlösung nach. Dadurch wird zum einen erreicht, dass die sich im Infusionsbesteck befindende Zytostatika-Restmenge ebenfalls appliziert wird, zum anderen würde eventuell austretende Lösung beim Diskonnektieren der Infusionsleitung vom venösen Zugang des Patienten nur noch Spuren von Zytostatika enthalten. 25 % gaben an, nie mit Trägerlösung nachzuspülen, während 7,5 % es teilweise tun (Abbildung 28).

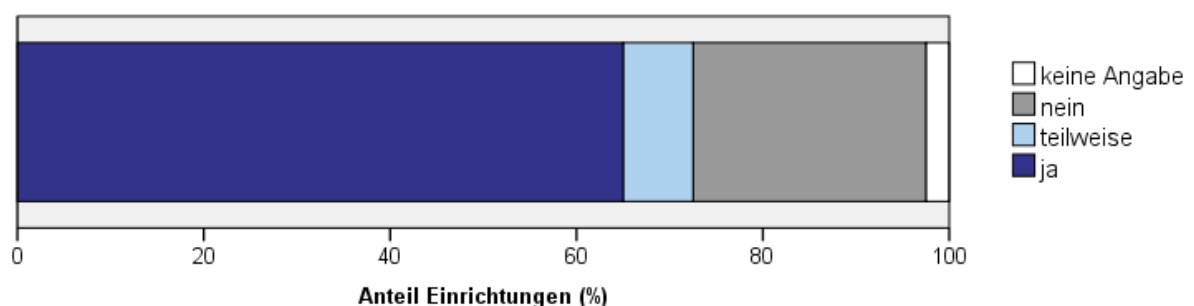


Abbildung 28: Nachspülen der Infusionsleitung mit Trägerlösung

Die Effektivität des Nachspülens konnte in nachfolgendem Versuch exemplarisch unter Beweis gestellt werden: Verwendet wurde das Infusionssystem einer 5-Fluorouracil-haltigen Zubereitung unmittelbar nach der Applikation. Das Infusionsbesteck wurde mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) gespült. Dabei wurde nach jeweils 25 ml Eluat zehn Tropfen der austretenden Lösung aufgefangen, um die darin enthaltende Menge an 5-Fluorouracil zu bestimmen. Das Ergebnis ist in Abbildung 29 dargestellt.

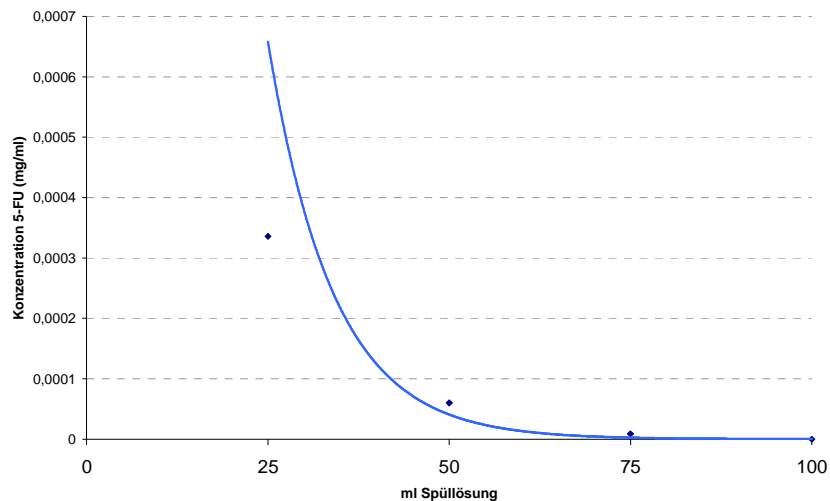


Abbildung 29: 5-Fluorouracil-Konzentration in der Spüllösung in Abhängigkeit vom Spülvolumen

Ausgehend von einer 5-Fluorouracil-Infusion mit der üblichen Konzentration von 2-4 mg/ml nimmt die Wirkstoffkonzentration in der austretenden Lösung während des Nachspülvorgangs exponentiell ab und reduziert sich auf einen Bruchteil der Menge, die vor dem Nachspülen in der Infusionsleitung zu finden war (Faktor: 1: 50.000.000).

4.3.1.5 Entsorgung

Bei der Vorbereitung und Applikation von Zytostatika fallen üblicherweise folgende Abfälle an:

- Leergut (leere Infusionsbehältnisse und Spritzenkörper)
- Zytostatika-Reste von Infusionen und Injektionen, die bei Patienten nicht vollständig appliziert wurden
- Hilfsmittel wie Tupfer, Kanülen, Unterlagen, Handschuhe, Einschweißfolien

Als gefährlicher Abfall sind zytostatikahaltige Abfälle zu entsorgen, die deutlich erkennbare Restinhalte (größer 20 ml) beinhalten oder nachweislich durch Freisetzung großer Flüssigkeitsmengen kontaminierte Materialien. Zytostatika-Sonderabfälle müssen in zugelasenen, gekennzeichneten, dicht verschließbaren und bruchfesten Einwegbehältern gesammelt werden. Um Kontaminationen der Außenseite der Behälter durch Hände- oder Handschuhkontakt beim Entsorgen der Materialien zu vermeiden, sollten die Entsorgungssysteme beispielsweise über ein Fußpedal verfügen. Ein zusätzliches Einschweißen der Abfälle verhindert das Austreten von Aerosolen. Dahingegen ist es ausreichend, Leergut und schwach kontaminierte Materialien wie Tupfer, Unterlagen, etc. in flüssigkeitsdichten, reißfesten Behältern zu entsorgen.

Die Angaben zur Art der verwendeten Abfallbehälter waren insgesamt sehr vielfältig (Tabelle 12). Am häufigsten kamen Behälter mit Deckel zum Einsatz. Fünfundsiebzig Prozent der Einrichtungen entsorgten das Leergut und ca. 60 % auch die restlichen Abfälle in entsprechende Behältnisse. Bei aufgelegtem Deckel muss dieser beim Einwurf mit der Hand abgenommen werden und es besteht die Gefahr von Kontaminationen an der Außenseite des Behälters. Zwischen 2,5 % und 10 % der Studienteilnehmer entsorgten die anfallenden Abfälle in einem Behältnis in Kombination mit einem automatischen Einschweißgerät (z.B. PactoSafe®). Hauptsächlich schwach kontaminierte Materialien, wie Handschuhe oder Tupfer, wurden von etwa einem Viertel der Praxen und Tageskliniken in offene Behälter gegeben.

Tabelle 12: verwendete Abfallbehälter in Abhängigkeit von der Art der zu entsorgenden Güter (alle Angaben in % Einrichtungen)

	PactoSafe®	Behälter mit Deckel	offener Behälter	Müllbeutel	zurück in Apotheke	keine Aussage
Leergut (leere Spritzenkörper, Infusionsbeutel / -flaschen)	7,5	75,0	10,0	2,5	-	5,0
nicht/nicht vollständig applizierte Zubereitungen	10,0	63,5	5,0	0,0	7,5	15,0
schwach kontaminierte Materialien	2,5	57,5	22,5	2,5	-	15,0
stark kontaminierte Materialien	10,0	63,5	5,0	-	5,0	17,5

Entsorgung als komplettes System

Nach der Applikation der Zubereitungen entsorgten 90 % der Einrichtungen die Infusionsbeutel/-flaschen und das Infusionsbesteck gemeinsam als komplettes System. 7,5 % der Studienteilnehmer taten dies nicht, eine onkologische Einrichtung machte hierzu keine Angabe.

Entsorgung der Abfälle am Entstehungsort

Die Frage, ob anfallende Zytostatika-Abfälle unmittelbar am Entstehungsort entsorgt werden, um Kontaminationen des Transportwegs zu verhindern, beantworteten 70 % mit „ja“. 25 % der Einrichtungen verfügten nur über eine zentrale Sammelstelle. Die restlichen 5 % beantworteten diese Frage nicht.

4.3.1.6 Reinigung

Reinigungs-ausrüstung und Verwendung von Einmalartikeln

Neben der Schmutzentfernung sollte die Reinigung auch der Beseitigung eventuell vorhandener Zytostatika-Rückstände dienen. Um Verschleppungen von Zytostatika-Kontaminationen innerhalb des Therapieraums und in andere Bereiche der Einrichtung zu vermeiden, sind eine separate Reinigungsausrüstung und die Verwendung von Einmalartikeln für Bereiche mit Zytostatika-Umgang unabdingbar.

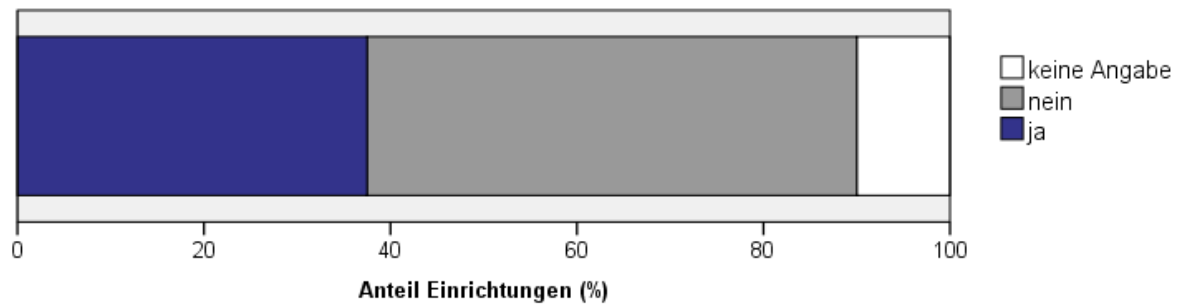


Abbildung 30: Verwendung einer separaten Reinigungsausrüstung

Bei 37,5 % der Studienteilnehmer kommt für die Reinigung von Bereichen mit Zytostatika-Umgang eine separate Reinigungsausrüstung zum Einsatz (Abbildung 30). Mehr als die Hälfte der Befragten (52,5 %) verwendeten keine gesonderten Ausrüstungen und 10 % machten hierzu keine Angabe.

Die Hälfte der Praxen und Tageskliniken benützen bei der Reinigung immer Einmalartikel, weitere 25 % verwendeten diese teilweise, während 22,5 % der Einrichtungen angaben, keine Einmalartikel bei der Reinigung zu gebrauchen (Abbildung 31).

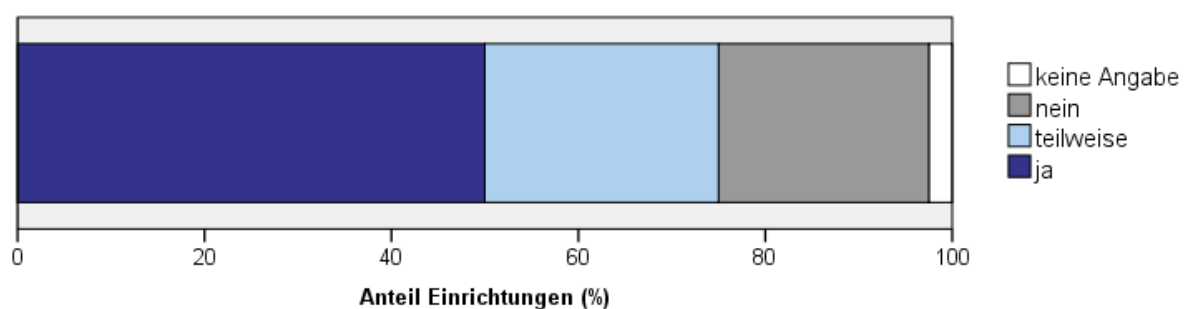


Abbildung 31: Verwendung von Einmalartikeln bei der Reinigung

Reinigungsmittel

Die Angaben zu den verwendeten Reinigungs- und Desinfektionsmitteln waren sehr vielfältig und variierten teilweise zusätzlich in den einzelnen Einrichtungen zwischen den zu reinigenden und desinfizierenden Flächen (z.B. Fußboden, Arbeitsflächen, Gegenstände). Als Desinfektionsmittel wurden Alkohole in unterschiedlichen Konzentrationen und wässrige, quartäre Ammoniumsalze oder Aldehyde enthaltende Desinfektionsmittel eingesetzt. Bei der Reinigung kamen handelsübliche Reinigungsmittel oder spezielle Produkte zur kombinierten Reinigung und Desinfektion zum Einsatz. Tabelle 13 gibt einen Überblick über die am häufigsten eingesetzten Reinigungs- und Desinfektionsmittel.

Tabelle 13: Die zehn meistgenannten Reinigungs- und Desinfektionsmittel in alphabetischer Reihenfolge

Bezeichnung	Hersteller	Funktion	Zusammensetzung	wässrig	alkoholisch
Bacillocid rasant	Bode	Flächendesinfektionsreiniger	Glutaral , Benzyl-C12-18-alkyldimethylammoniumchloride, Didecyldimethylammonium-chlorid	X	
Bacillo AF	Bode	alkoholisches Schnelldesinfektionsmittel	Propan-1-ol, Propan-2-ol, Ethanol		X
Hexaquart forte	B.Braun Melsungen	Flächendesinfektion und Reinigung von Inventar und Fußböden	Quaternäre Ammoniumverbindungen, Benzyl-C12-16 alkyldimethyl-, chloride, Didecyldimethylammonium-chloride, nichtionische Tenside, NTA	X	
Incidin plus	Ecolab	Flächendesinfektion von Medizinprodukten / Flächen aller Art	nichtionische Tenside, NTA , Glucoprotamin	X	
Korhsolin	Bode	Flächendesinfektionsreiniger für Kurzzeit-Desinfektion	Glutaral, Benzyl-C12-18-alkyldimethylammoniumchloride, Didecyldimethylammonium-chloride	X	
Meliseptol	B. Braun Melsungen	zur alkoholischen Schnelldesinfektion kleiner Flächen	1-Propanol, Glyoxal		X
Melsept SF	B. Braun Melsungen	zur Kombinierten Reinigung und Desinfektion von medizinischem Inventar	Didecyldimethylammonium-chlorid, Glutaral, Glyoxal	X	
Microbac Forte	Bode	Flächen Desinfektionsreiniger mit materialschonendem Schutzfaktor	Benzyl-C12-18-alkyldimethylammoniumchloride, N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin	X	
Superficial	Antiseptica	Konzentrat zur Reinigung und Desinfektion von Medizinprodukten und von Oberflächen jeder Art	Glutaraldehyd, Didecyl-dimethylammoniumchlorid, Ethylen-glykolformal	X	
Terralin liquid	Schülke	Schnell-Desinfektionspräparat auf Basis von Alkoholen	Ethanol, 1-Propanol		X

Reinigungsfrequenz

In Abbildung 32 ist die Reinigungshäufigkeit verschiedener Flächen und Gegenstände dargestellt.

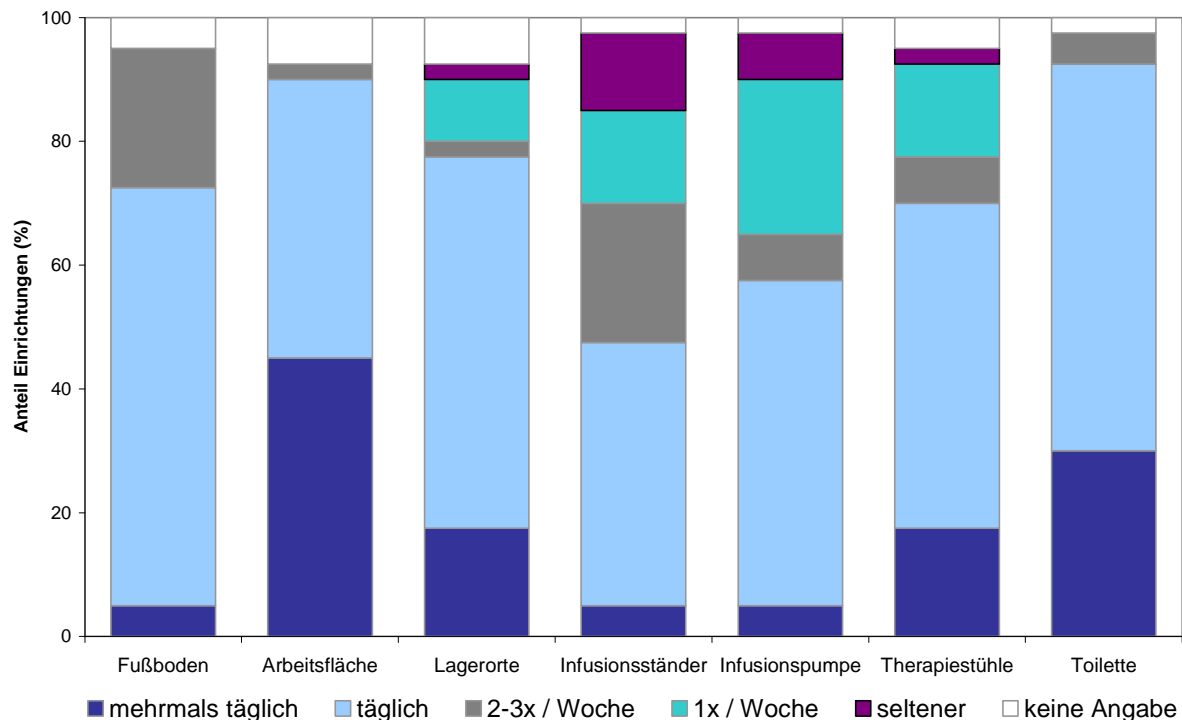


Abbildung 32: Reinigungsfrequenz verschiedener Flächen und Gegenstände

Arbeitsflächen und Patiententoiletten wurden am häufigsten gereinigt: 90 % der Einrichtungen putzten die Arbeitsflächen mindestens täglich, 45 % davon sogar mehrmals täglich. Die Patiententoiletten wurden bei 30 % der Studienteilnehmer mehrmals täglich gereinigt, bei weiteren 62,5 % einmal täglich. Bei 72,5 % der Befragten erfolgte die Fußbodenreinigung mindestens einmal täglich, die restlichen 22,5 % taten dies zwei- bis dreimal pro Woche. Deutlich seltener wurden Infusionsständer, -pumpen und Therapiestühle geputzt. Der Anteil an Studienteilnehmer, von denen diese Gegenstände nur wöchentlich oder seltener gereinigt wurden, lag zwischen 17,5 % und 32,5 %. Beim Vergleich der Reinigungshäufigkeit zwischen Praxen und Tageskliniken zeigte sich, dass Flächen und Gegenstände in Tageskliniken häufiger gereinigt wurden als in Praxen. In Tageskliniken wurden Fußböden mindestens einmal täglich gereinigt, in den onkologischen Praxen lag der Anteil niedriger - 47,5 % taten dies nur zwei- bis dreimal pro Woche oder seltener. Arbeitsflächen wurden von 70,6 % der Tageskliniken mehrmals täglich gereinigt, jedoch nur 26 % der Praxen führten eine solch regelmäßige Reinigung durch. Auch wurden Infusionsständer und -pumpen in den Praxen seltener geputzt: Erstere wurden von 61 % der Tageskliniken häufiger als einmal pro Woche gereinigt, Infusionspumpen von 48 %. Bei den Praxen lagen entsprechende Anteile bei 35 % bzw. 29 %.

4.3.1.7 Unbeabsichtigte Freisetzung

Im Falle einer unbeabsichtigten Freisetzung sollte zu deren Beseitigung ein Notfallset („Spill-Kit“) bereitgestellt werden. Dieses sollte mindestens enthalten:

- Überschuhe, flüssigkeitsdichter Schutzkittel mit langem Arm und eng anliegenden Bündchen, Schutzbrille und Schutzhandschuhe
- Atemschutzmaske, mindestens Schutzstufe P2, gemäß den berufsgenossenschaftlichen „Regeln für den Einsatz von Atemschutzgeräten“ (ZH 1/701 und GUV 20.14)
- geschnittener Zellstoff in ausreichender Menge
- Aufnahme- und Abfallbehältnis, Handschaufel

Die im Einzelfall tatsächlich zu treffenden Maßnahmen richten sich nach dem jeweiligen Ausmaß der Verunreinigung (wenige Tropfen bis hin zu großflächigen Verschüttungen). 75 % der Befragten verwendeten solch ein Spill-Kit zur Beseitigung einer unbeabsichtigten Freisetzung. Weitere 12,5 % benützen dies teilweise, während die restlichen 12,5 % keinen Gebrauch davon machten.

Im beruflichen Alltag kam es während der Verabreichung der Zytostatika nur selten zu unbeabsichtigten Substanzfreisetzungen. In 69 % der onkologischen Einrichtungen wurde einmal pro Jahr oder seltener eine Freisetzung von Zytostatikallösung beobachtet. 10 % berichteten, dass es in ihrer Praxis/Tagesklinik noch nie vorgekommen war. Weitere 5 % der Studienteilnehmer sagten aus, dass sich einmal pro Monat bzw. bei 10 % einmal pro Quartal eine unbeabsichtigte Freisetzung ereignete.

Die Studienteilnehmer wurden im Fragebogen gebeten, ein konkretes Beispiel einer Substanzfreisetzung zu schildern. Als eine Hauptursache der Substanzfreisetzung wurden Materialfehler, wie z.B. undichte Infusionsbeutel, defekte Gummidichtungen oder ein defektes Infusionsbesteck genannt. Fehler in der Handhabung, wie mangelhaftes Konnektieren des Koppelsystems mit dem Infusionsbesteck oder des Dreiwegehahns führten ebenfalls zum Austritt von Flüssigkeit aus dem Infusionssystem. Des Weiteren wurde berichtet, dass vergessen wurde, das Infusionssystem an die Portnadel des Patienten anzuschließen oder die Klemme des Koppelsystems zu schließen. Auch wurde von unbeabsichtigter Freisetzung durch das Fallenlassen eines Infusionsbeutels oder durch Freisetzung von wenigen Tropfen bei Umstecken des Infusionssystems berichtet. Die Angaben über die ausgetretene Substanzmenge variierten von wenigen Tropfen bis hin zu 30 ml Zytostatikallösung.

4.3.1.8 Persönliche Schutzausrüstung

Nach den geltenden Verordnungen und Empfehlungen (z.B. GefStoffV, M620) ist die Benutzung einer persönlichen Schutzausrüstung (PSA) für jeden Mitarbeiter beim Umgang mit CMR-Arzneimittel vorgeschrieben. Die PSA ist den jeweiligen Anforderungen und möglichen Gefährdungen anzupassen und muss im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung festgelegt werden. Organisatorische Maßnahmen, wie beispielsweise die Beschränkung der Mitarbeiterzahl und technische Schutzsysteme (z.B. Verwendung geschlossener Infusionssysteme) haben Priorität gegenüber der persönlichen Schutzausrüstung. Trotz ordnungsgemäßer technischer Ausstattung kann die Möglichkeit der Kontamination der Beschäftigten gegeben sein, deshalb stellt die PSA eine zwingende Maßnahme zur Minimierung des Kontaminationsrisikos dar.

Schutzhandschuhe

In allen onkologischen Einrichtungen wurden nahezu ausschließlich medizinische Einmalhandschuhe getragen. Zytostatika-Schutzhandschuhe kamen nur bei Beschäftigten von einem kleinen Anteil der Praxen und Tageskliniken (je nach Tätigkeit zwischen 2,5 % und 7,5 %) zum Einsatz (Tabelle 14).

Tabelle 14: Regelmäßigkeit, mit der von den Beschäftigten bei verschiedenen Tätigkeiten Handschuhe getragen wurden (Angaben in % Einrichtungen)

	medizinische Einmalhandschuhe				Zytostatikahandschuhe				keine Angabe
	immer	meist	selten	nie	immer	meist	selten	nie	
Auspacken der Zubereitungen aus der Transportbox/-tasche	57,5	12,5	5,0	17,5	5,0	-	-	-	2,5
Vorbereiten der Zubereitungen zur Applikation	77,5	7,5	5,0	2,5	7,5	-	-	-	-
Konnektieren des Infusionsbestecks an den Zugang des Patienten	75,0	2,5	12,5	2,5	7,5	-	-	-	-
Beim Verabreichen von Bolus-injektionen	75,0	5,0	2,5	5,0	7,5	-	-	-	5,0
Abnahme und Entsorgen der applizierten Zubereitungen	82,5	2,5	7,5	2,5	5,0	-	-	-	-
Beim Umgang mit Patientenauscheidungen	87,5	7,5	-	-	5,0	-	-	-	-
Reinigung (ausgeführt von medizinischen Mitarbeitern)	90,0	2,5	-	-	2,5	-	-	-	5,0
Reinigung (ausgeführt vom Reinigungspersonal)	82,5	5,0	-	-	2,5	-	-	-	10,0

Vor allem beim Auspacken der Zubereitungen aus dem Transportbehältnis wurden Handschuhe nur unregelmäßig bis teilweise überhaupt nicht getragen. 17,5 % der Einrichtungen gaben im Fragebogen an, bei diesem Arbeitsschritt nie Handschuhe zu tragen, weitere 17,5 % taten dies „selten“ bis „meistens“. Bei den übrigen Tätigkeiten lag der Anteil an onkologischen Einrichtungen, bei denen Schutzhandschuhe nur unregelmäßig zum Einsatz kamen, zwischen 2,5 % (Reinigung ausgeführt von medizinischen Mitarbeitern) und 17,5 % (Konnektieren des Infusionsbestecks an den Zugang des Patienten).

Wechseln der Schutzhandschuhe

Um eventuell anhaftende Kontaminationen an den Handschuhen nicht zu verschleppen, sollten diese unmittelbar nach Beenden von Tätigkeiten mit Zytostatika ausgezogen oder gewechselt werden. Beschäftigte von 12,5 % der Praxen und Tageskliniken taten dies nur teilweise, während 87,5 % den Handschuhwechsel immer durchführten.

Weitere persönliche Schutzausrüstung

Die Verwendung weiterer persönlicher Schutzausrüstung war sehr unterschiedlich ausgeprägt. Verschiedenste Kombinationen sind möglich, die von den Praxen und Tageskliniken in unterschiedlicher Weise kombiniert wurden (Tabelle 15).

Tabelle 15: Anzahl der Nennungen zum Thema „weitere Schutzkleidung“ von Beschäftigte mit Zytostatika- Umgang

Schutzkleidung	immer	bei Verschüttungen	bei der Zubereitung
bereichseigene Kleidung (z.B. OP-Kleidung)	15	1	1
Schutzkittel aus Baumwolle	10	1	-
flüssigkeitsabweisender Schutzkittel	-	17	2
bereichseigene Schuhe	12	1	1
Überschuhe	-	8	2
Haube	-	6	2
Schutzbrille	4	8	2
Mundschutz	3	8	2
Atemschutzmaske	-	8	-

Am häufigsten kamen bereichseigene Kleidung, wie OP-Kleidung oder Schutzkittel aus Baumwolle und bereichseigene Schuhe zum Einsatz. Der flüssigkeitsdichte Schutzkittel, aber auch Schutzkleidung wie Überschuhe, Haube, Schutzbrille und Mundschutz/ Atemschutzmaske, fanden nur beim Entfernen von Verschüttungen oder bei der Zubereitung Verwendung. Einige der Befragten gebrauchten - außer den Schutzhandschuhen - keine weitere Schutzkleidung.

Einsatz von Tupfer/Kompressen

Beim Diskonnektieren der Infusionsleitung vom venösen Zugang des Patienten oder beim Entlüften von Spritzen verwendeten 50 % der onkologischen Einrichtungen Tupfer bzw. Kompressen, um eventuell austretende Zytostatikallösung aufzufangen. 30 % taten dies teilweise, während 10 % der Studienteilnehmer von Tupfern keinen Gebrauch machten. Die restlichen 10 % machten hierzu keine Angabe.

Verwendung von Schutzunterlagen

Um beispielsweise Arbeitsflächen oder die Armlehnen der Therapiestühle vor Kontaminationen mit Zytostatika zu schützen, können diese mit saugfähigen, nach unten undurchlässigen Schutzunterlagen bedeckt werden. Die Häufigkeit, mit der entsprechende Schutzunterlagen zum Einsatz kommen, ist in der Abbildung 33 dargestellt.

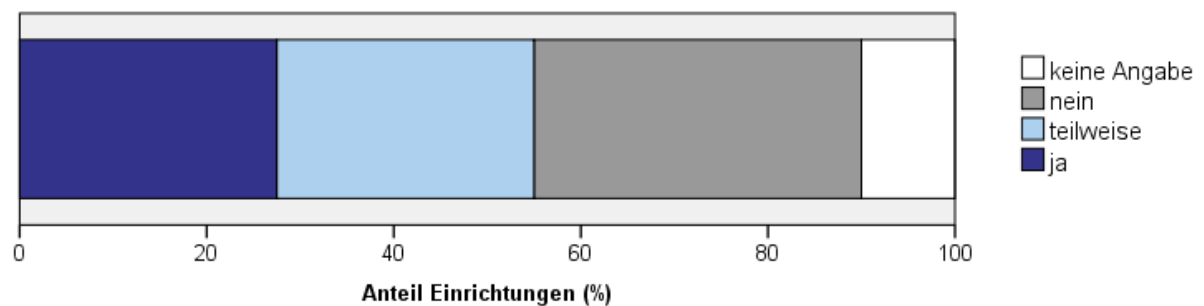


Abbildung 33: Verwendung von Schutzunterlagen

4.3.1.9 Fortbildungen zum sicheren Umgang mit Zytostatika

In der Gefahrstoffverordnung ist festgelegt, dass Beschäftigte im Umgang mit Zytostatika vor Aufnahme ihrer Tätigkeiten und danach mindestens einmal jährlich über auftretende Gefährdungen und geeignete Schutzmaßnahmen unterwiesen werden müssen. 65 % der Studienteilnehmer gaben an, eine entsprechende Fortbildung einmal jährlich zu erhalten, 17,5 % der Praxen und Tageskliniken sogar zweimal jährlich. Beschäftigte von 15 % der Einrichtungen wurden nur alle zwei Jahre und seltener zum sicheren Umgang mit Zytostatika geschult, 2,5 % machten hierzu keine Angabe. Bei 25 % der Teilnehmer wurde im Rahmen der Fortbildung der theoretisch übermittelte Lerninhalt zusätzlich durch praktische Übungen vertieft.

4.3.1.10 Zubereitung von Zytostatika in onkologischen Einrichtungen

Die dezentrale Zubereitung von Zytostatika in onkologischen Praxen und Tagesklinken sollte nur auf begründete Ausnahmefälle beschränkt bleiben. In solchen Fällen muss der gleiche Sicherheitsstandard wie bei der zentralen Zubereitung in einer Apotheke gegeben sein (Zytostatika-Sicherheitswerkbänke, gesonderte Räumlichkeiten, geeignete persönliche Schutzausrüstung für das zubereitende Personal). In sieben der 40 onkologischen Einrichtungen (vier Praxen und drei Tageskliniken) wurden Zytostatika zubereitet. Zwei davon bereiten alle Zytostatika selbst zu, in den restlichen wurde nur ein Teil der benötigten Zubereitungen hergestellt. Bei fünf der sieben Einrichtungen erfolgte die Zubereitung mehrmals täglich, in zwei wurden nur wenige Zubereitungen pro Woche bzw. wenige Zubereitungen pro Jahr hergestellt. Eine onkologische Praxis bereitet die Zytostatika-Zubereitungen in einen Reinraum mit speziellen Sicherheitswerkbänken zu. Zwei weitere taten dies in mikrobiologischen Werkbänken, die in einem separaten Zubereitungsraum aufgestellt waren. Drei Einrichtungen stellten Zytostatika-Infusionen gelegentlich auf offenen Arbeitsflächen her, die sich im Schwesternstützpunkt bzw. im Therapieraum befanden.

4.3.1.11 Überblick Arbeitspraxis der einzelnen Einrichtungen

In Abbildung 34 ist die Arbeitspraxis der 40 Einrichtungen dargestellt. Es wurden die Aspekte der Arbeitsweisen ausgewählt, die Kontaminationsquellen darstellen bzw. Verschleppungsmöglichkeiten bieten. Die Farbe „grün“ bedeutet, dass entsprechend den Empfehlungen gearbeitet wurde. „Rot“, dass diese nicht oder nur teilweise befolgt wurden und „farblos“, dass zu diesem Punkt im Fragebogen keine Angabe erfolgte. Jede Zeile steht für eine Einrichtung, die Anordnung erfolgte absteigend nach der Anzahl Arbeitsschritte, die entsprechend den Empfehlungen erfolgten.

Es sind große Unterschiede in den Arbeitsweisen der einzelnen Studienteilnehmer auszumachen. So arbeiteten einige Einrichtungen in fast allen im Fragebogen abgefragten Punkten entsprechend den Empfehlungen zum sicheren Umgang mit Zytostatika (z.B. Rang 1-5). Im Gegensatz dazu wurden auch Praxen und Tageskliniken identifiziert, deren Arbeitsweise in vielen oder sogar den meisten Punkten von den Empfehlungen abweichen (z.B. Rang 30-40). Bei diesen waren die Defizite vor allem bei der Reinigung (Reinigungsausrüstung, Einmalartikeln), bei der Verwendung von Schutzunterlagen und geschlossenen Infusionssystemen und bei definierten Arbeitsbereichen für Tätigkeiten mit Zytostatika auszumachen.

Rang	Anlieferung mit gefülltem Überleit- ungs-/Koppelsystem	Lagerung an defi- nierten Plätzen	definierte Arbeits- flächen	Verwendung geschlos- sener Systeme	Nachspülen des Infusionsbestecks	Entsorgung als komplettes System	Entsorgung am Entstehungsort	separate Reinigungs- Ausrüstung	Einmalartikel bei der Reinigung	saugfähige Schutz- unterlagen	Verwendung von Tupfer	Wechseln der Hand- schuhe	eigene Zubereitung
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													
33													
34													
35													
36													
37													
38													
39													
40													

grün: Arbeitsweise entspricht guter Arbeitspraxis; rot: Arbeitsweise entspricht nicht der guten Arbeitspraxis;
farblos: keine Angabe

Abbildung 34: Arbeitsweise der einzelnen Studienteilnehmer (Überblick)

Beim Vergleich der Arbeitsweisen von Praxen und Tageskliniken war der Anteil an Einrichtungen, die entsprechend bzw. abweichend von den Empfehlungen arbeiteten, in beiden Gruppen ähnlich. Deutliche Unterschiede waren jedoch bei vier Arbeitsschritten zu erkennen: In Tageskliniken wurden häufiger geschlossene Infusionssysteme verwendet und sie spülten zudem häufiger die Infusionsleitung mit Trägerlösung nach. Zudem kamen bei der Reinigung regelmäßiger Einmalartikel zum Einsatz und saugfähige Schutzunterlagen wurden häufiger zum Schutz vor Flächenkontaminationen eingesetzt. Der Anteil an Einrichtungen, die entsprechend den Empfehlungen arbeiteten, lag bei diesen vier Tätigkeiten in den Tageskliniken um 30 % bis 43 % höher als in den Praxen.

4.3.2 Angaben über verabreichte Zytostatika

Um detaillierte Informationen über die applizierten Zytostatika in den einzelnen Einrichtungen zu erhalten, wurden die Praxen und Tageskliniken gebeten, dem Fragebogen Angaben über die im Jahr 2009 verabreichten Zytostatika beizufügen. 17 Teilnehmer stellten uns eine Statistik mit der Anzahl applizierter Zubereitungen zur Verfügung, davon machten 15 zusätzlich Angaben zur Menge der verabreichten Zytostatika. In der ambulanten Tumorthherapie wurden 60 unterschiedliche Substanzen eingesetzt. Tabelle 16 zeigt die 20 am häufigsten verabreichten Substanzen. Diese machten insgesamt 89,4 % aller Zytostatika-Zubereitungen aus. 5-Fluorouracil stellt das mit Abstand am häufigsten verabreichte Zytostatikum in ambulanten onkologischen Einrichtungen dar. Durchschnittlich wurden je Einrichtung 910 Zubereitungen pro Jahr verabreicht (26,2 %), gefolgt von Gemcitabin mit jährlich etwa 210 Zubereitungen (6,1 %). Auf Rang drei und vier folgten die monoklonalen Antikörper Trastuzumab und Bevacizumab.

Tabelle 16: Übersicht der 20 am häufigsten verwendeten Substanzen in der ambulanten Tumorthherapie im Jahr 2009 (n=17 Einrichtungen)

Rang	Substanz	durchschnittliche Anzahl Zubereitungen	Anteil (%)	kumulativer Anteil (%)
1	5-Fluorouracil	910,1	26,2	26,2
2	Gemcitabin	211,6	6,1	32,3
3	Trastuzumab	196,5	5,6	37,9
4	Bevacizumab	185,8	5,3	43,2
5	Oxaliplatin	180,1	5,2	48,4
6	Cyclophosphamid	158,2	4,5	53,0
7	Irinotecan	149,9	4,3	57,3
8	Paclitaxel	141,1	4,1	61,3
9	Cetuximab	125,4	3,6	64,9
10	Docetaxel	123,6	3,6	68,5
11	Carboplatin	95,4	2,7	71,2
12	Epirubicin	88,5	2,5	73,8
13	Vinorelbin	83,8	2,4	76,2
14	Cisplatin	80,0	2,3	78,5
15	Rituximab	78,4	2,3	80,7
16	Doxorubicin	71,9	2,1	82,8
17	Etoposid	63,3	1,8	84,6
18	Bortezomib	55,1	1,6	86,2
19	Topotecan	54,6	1,6	87,8
20	Cytarabin	54,5	1,6	89,4

fett: Zytostatika, die im Wischprobenmonitoring bestimmt werden konnten

Acht der zehn Substanzen, die im Wischprobenmonitoring erfasst werden können (mit fatter Schrift dargestellt), befanden sich unter den 14 am häufigsten applizierten Zytostatika. Methotrexat (Rang 25) und Ifosfamid (Rang 29) spielen in der ambulanten Tumorthherapie nur eine untergeordnete Rolle.

Vier Applikationsstatistiken stammten aus onkologischen Praxen, die restlichen 13 stellten uns Tageskliniken zur Verfügung. Bei getrennter Betrachtung zeigte sich, dass in den Praxen wöchentlich deutlich mehr Zubereitungen als in den Tageskliniken verabreicht wurden (102,5 vs. 52). Im Anteil der Zytostatika, die mit Wischproben analytisch erfasst werden konnten, war kein großer Unterschied zu erkennen (Praxen: 59,5 % vs. Tageskliniken: 55,9 %). Bei Darstellung der Verabreichungszahlen in Abhängigkeit des Fachgebiets zeigte sich, dass in hämato-onkologischen Einrichtungen (n=10), mit durchschnittlich 102 Zubereitungen pro Woche, die meisten Zytostatika verabreicht wurden. Die Beschäftigten der fünf gynäkologischen und zwei gastroenterologischen Einrichtungen hatten mit wöchentlich 29 bzw. 29,5 verabreichten Zubereitungen deutlich weniger Umgang mit Zytostatika. In Tabelle 17 sind die durchschnittlichen prozentualen Anteile der einzelnen Substanzen an der Gesamtmenge aller verabreichten Zytostatika und die durchschnittliche Menge an Zytostatikum je Zubereitung aufgelistet. Berücksichtigt wurden hierbei alle Zytostatika, die mit Wischproben analytisch bestimmt werden konnten.

Tabelle 17: Prozentualer Anteil der Zytostatika, die mit Wischproben nachgewiesen werden können, an der Gesamtmenge aller Zytostatika und die durchschnittliche Menge an Zytostatikum je Zubereitung (getrennt nach Fachgebiet)

Substanz	Hämato-Onkologie (n=10)		Gynäkologie (n=5)		Gastroenterologie (n=2)	
	%	mg/Zubereitung	%	mg/Zubereitung	%	mg/Zubereitung
5-Fluorouracil	26,8	1918	6,7	873	42,6	1808
Carboplatin	1,9	493	11,4	483	0,5	395
Cisplatin	2,9	93,5	4,3	69,2	5,8	90,9
Cyclophosphamid	4,2	1170	10,2	960	-	-
Docetaxel	3,3	84,1	7,8	148	0,8	82,9
Gemcitabin	6,2	1720	3,2	1574	24,1	1698
Ifosfamid	1,0	5000	-	-	-	-
Methotrexat	0,7	28,2	0,7	43,7	0,7	25,0
Oxaliplatin	5,5	151	-	-	14,0	154
Paclitaxel	3,1	206	13,8	222	1,8	172

In der Fachrichtung Hämato-Onkologie fanden alle zehn Substanzen Verwendung, dagegen wurde in der Gynäkologie kein Ifosfamid und Oxaliplatin und in der Gastroenterologie kein Ifosfamid und Cyclophosphamid in der Therapie eingesetzt. Es zeigte sich zudem, dass von den gynäkologischen Studienteilnehmern deutlich weniger 5-Fluorouracil verabreicht wurde. Anteilsmäßig enthielten nur 6,7 % aller Zubereitungen in der Gynäkologie 5-Fluorouracil (vgl. Hämato-Onkologie: 26,8 %/Gastroenterologie 42,6 %). Zudem waren im Schnitt mit 870 mg

pro Zubereitung etwa 1.000 mg weniger 5-Fluorouracil je Zubereitung enthalten als in der Hämato-Onkologie (1.918 mg/Zubereitung) und der Gastroenterologie (1.808 mg/Zubereitung). Weitere Unterschiede zwischen den Fachgebieten waren bei Cisplatin und Docetaxel auszumachen. Die Dosierungen von Cisplatin lagen in den hämato-onkologischen und gastroenterologischen Einrichtungen mit 93,5 bzw. 90,9 mg/Zubereitung im Schnitt 20 mg höher als in der Gynäkologie. In der Gynäkologie enthielten die Infusionen mit Docetaxel höhere Wirkstoffmengen als in den beiden anderen Fachgebieten (145 mg/Zubereitung vs. 84 bzw. 83 mg/Zubereitung).

4.3.3 Wischproben

4.3.3.1 Wischprobenergebnisse insgesamt

In 28 onkologischen Einrichtungen (13 Praxen und 15 Tageskliniken) wurden insgesamt 398 Wischproben genommen und analysiert. Davon waren 153 Proben für 5-Fluorouracil, 172 Proben für Platin – als Marker für Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin - und 73 Wischproben für Cyclophosphamid, Ifosfamid, Gemcitabin, Methotrexat, Docetaxel und Paclitaxel (Multimethode). Somit ergibt sich eine Gesamtzahl von 763 Analyseergebnissen. Insgesamt konnten in 465 Proben Zytostatika-Rückstände detektiert werden, dies entspricht einem Anteil von 60,9 %. Eine detaillierte substanzspezifische Darstellung der Analyseergebnisse erfolgt in Tabelle 18, hier sind die Anteile positiver Wischprobenergebnisse und die 50., 75., und 90. Perzentile sowie die Maximalwerte aufgelistet.

Tabelle 18: Wischprobenergebnisse insgesamt: n, positive WP (%) und Perzentile der Flächenkontamination (50. / 75. / 90. /100.)

Zytostatikum	Anzahl WP (n)	Anteil pos. WP (%)	Flächenkontaminationen (pg/cm ²)			
			Median	75. Perz.	90. Perz.	Maximum
5-Fluorouracil	153	93,5	8,1	48,3	216	14.556
Platin	172	88,4	1,6	10,3	81,0	714
Cyclophosphamid	73	54,8	0,4	4,5	36,2	2.017
Ifosfamid	73	26,0	< NG	0,03	4,5	43
Gemcitabin	73	64,4	1,2	12,5	272	750.000
Methotrexat	73	6,8	< NG	< NG	< NG	515
Docetaxel	73	32,9	< NG	0,8	2,5	189
Paclitaxel	73	47,9	< NG	3,1	39,8	347

NG: Nachweisgrenze

Bei 5-Fluorouracil konnten mit einem Anteil von 93,5 % positiver Proben am häufigsten Flächenkontaminationen nachgewiesen werden, an zweiter Stelle steht Platin mit einem Anteil von 88,4 %. Die Anteile positiver Analyseergebnisse der Zytostatika der Multimethode lagen für die einzelnen Substanzen deutlich niedriger, z.B. Gemcitabin (64,4 %), Cyclophosphamid (54,8 %) oder Paclitaxel (47,9 %). Das Zytostatikum mit den seltensten positiven Ergebnissen ist Methotrexat (6,8 %).

Die Wischproben für 5-Fluorouracil zeigten nicht nur die häufigsten positiven Analyseergebnisse, sondern auch durchschnittlich die höchsten Belastungen. Die Hälfte der beprobten Flächen war mit mindestens 8,1 pg/cm² belastet, 25 % davon enthielten 48,3 pg/cm² und mehr. Auch bei Gemcitabin waren hohe Belastungen nachweisbar: 10 % der Flächen waren mit über 272 pg/cm² belastet. Am stärksten kontaminiert war eine Gemcitabin-Probe von der Arbeitsfläche einer Berner Box, in der Zytostatika zubereitet wurden (750.000 pg/cm²), gefolgt von einer 5-Fluorouracil-Probe vom Fußboden des Therapieraums (4.556 pg/cm²).

4.3.3.2 Auswertung nach Bereichen (Überblick)

Nachfolgend werden die Analyseergebnisse in Bereiche eingeteilt. Wischproben von Flächen und Gegenständen mit ähnlichen Tätigkeiten wurden in Gruppen zusammengefasst (vgl. Tabelle 4):

- Vorbereitung (Arbeitsfläche des Auspack-, Lager- und Vorbereitungsplatzes, Fußboden vor dem Vorbereitungsplatz)
- Verabreichung (Fußboden Therapieraum, Infusionsständer, -pumpe, Therapiestühle)
- Entsorgung (Abfallbehälter, Fußboden vor dem Abfallbehälter)
- Toilette (Fußboden)
- Zubereitung (Werkbank, Ablageflächen, Fußboden)

Positive / negative Analyseergebnisse

Abbildung 35 zeigt im Überblick die Anzahl positiver und negativer Wischprobenergebnisse in den fünf Bereichen.

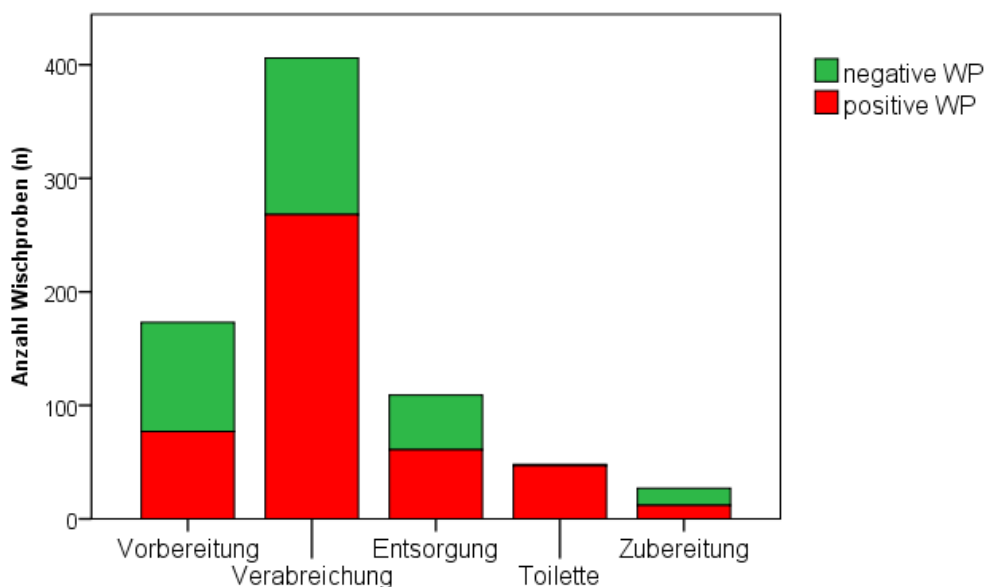


Abbildung 35: Anzahl positiver und negativer Wischproben (WP) in den verschiedenen Bereichen

Anteilmäßig konnten am häufigsten positive Wischproben auf den Fußböden der Toiletten nachgewiesen werden - 47 der 48 Proben waren mit Zytostatika belastet. An zweiter Stelle folgte der Bereich der Verabreichung, auf 66,4 % der 406 beprobten Flächen konnten Kontaminationen nachgewiesen werden. Sechsfundfünfzig Prozent von 109 Analyseergebnissen aus der „Entsorgung“ und 44,5 % von 173 Proben aus der „Vorbereitung“ wiesen Zytostatikarückstände auf. In zwei Praxen, die selbst regelmäßig Zytostatika zubereiten, wurden zusätzlich Wischproben von Flächen im Zubereitungsraum genommen. Hier lagen 44,4 % der 27 Ergebnisse oberhalb der Nachweisgrenze.

Kontaminationsniveaus

Zur Kategorisierung der Wischprobenergebnisse in „gering-“, „mittel-“ und „hoch belastet“ wurden die Flächenbelastungen in drei Gruppen eingeteilt (vgl. Methodenteil). In Tabelle 19 sind die entsprechenden Bereiche für die vier Substanzen, deren Ergebnisse in diesen Auswertungen berücksichtigt wurden, aufgeführt. Als „gering belastet“ wurden Wischproben eingestuft, deren Ergebnisse unterhalb des 50. Perzentils des entsprechenden Zytostatikums lagen (grüner Bereich). „Hoch belastet“ waren die Wischprobenergebnisse mit Belastungen oberhalb des 75. Perzentils (roter Bereich). Der gelbe Bereich (mittlere Belastung) liegt dazwischen.

Tabelle 19: Einteilung der Ergebnisse für 5-FU, Pt, Gem und CP in Kontaminationsniveaus

	geringe Belastung <50. Perz. (pg/cm ²)	mittlere Belastung 50.-75. Perz. (pg/cm ²)	hohe Belastung >75. Perz. (pg/cm ²)
5-Fluorouracil (n=152)	< 8,1	8,1 – 48,3	> 48,3
Platin (n=172)	< 1,6	1,6 -10,3	> 10,3
Cyclophosphamid (n=73)	< 0,4	0,4 - 4,5	> 4,5
Gemcitabin (n=73)	< 1,2	1,2 -12,5	> 12,5

Am höchsten belastet waren die Proben von den Fußböden der Toiletten, 56,3% der Flächenbelastungen lagen im roten Bereich (Abbildung 36). Im Bereich der „Vorbereitung“ wiesen die Flächen die geringsten Kontaminationen auf, 69 % der Wischproben waren gering belastet, lediglich 13 % der Analyseergebnisse lagen oberhalb des 75. Perzentils. Die Bereiche „Verabreichung“ und „Entsorgung“ waren ähnlich: 49 % bzw. 51 % der Wischprobenergebnisse waren gering belastet, 23,5 % bzw. 25 % waren hoch belastet. Im Zubereitungsbereich lagen 36 % der Flächen im hoch kontaminierten Bereich.

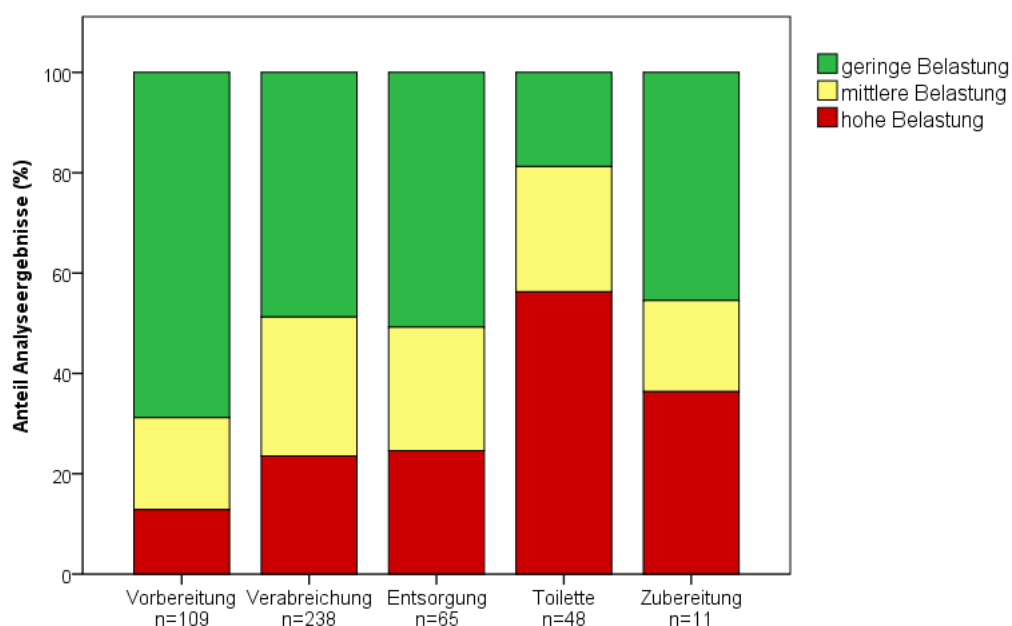


Abbildung 36: Kontaminationsniveaus der Flächenbelastungen in Abhängigkeit vom Bereich der Probennahme (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)

4.3.3.3 Vorbereitung

Unter dem Bereich Vorbereitung wurden alle Wischprobenergebnisse zusammengefasst, die von Flächen bzw. Gegenständen genommen wurden, die dem Transport der Zytostatika-Zubereitungen aus der Apotheke, dem Auspacken, Zwischenlagern und der Vorbereitung der Zytostatika für die Applikation zuzuordnen waren (vgl. Tabelle 4).

Es standen 173 Wischproben für diese Auswertung zur Verfügung. Der Anteil positiver Analyseergebnisse betrug 44,5 %. Die Ergebnisse der einzelnen Substanzen sind in Tabelle 20 aufgeführt.

Tabelle 20: Wischprobenergebnisse im Bereich der Vorbereitung: n, positive WP (%) und Perzentile der Flächenkontaminationen (50. / 75. / 100.)

Zytostatikum	Anzahl WP (n)	Anteil pos. WP (%)	Flächenkontaminationen (pg/cm ²)		
			Median	75. Perz.	Maximum
5-Fluorouracil	35	91,4	4,0	48,0	3029
Platin	42	81,0	0,6	3,3	330
Cyclophosphamid	16	18,8	< NG	< NG	2,5
Ifosfamid	16	6,3	< NG	< NG	0,4
Gemcitabin	16	18,8	< NG	< NG	3,2
Methotrexat	16	6,3	< NG	< NG	0,1
Docetaxel	16	6,3	< NG	< NG	0,9
Paclitaxel	16	12,5	< NG	< NG	3,0

NG: Nachweisgrenze

Nur jeweils ein kleiner Anteil der Analysenergebnisse der Zytostatika der Multimethode - zwischen 6,3 % und 18,8 % - lagen oberhalb der Nachweisgrenze. Auch die Maximalwerte der Flächenbelastungen waren mit Werten zwischen 0,1 pg/cm² (Methotrexat) und 3,0 pg/cm² (Paclitaxel) im niedrigen Bereich angesiedelt. Häufigere und zum Teil erhebliche Belastungen konnten für 5-Fluorouracil und Platin nachgewiesen werden. Bei nahezu allen beprobten Flächen waren Kontaminationen detektierbar (5-FU: 91,4 %, Platin: 81,0 %), wobei die Höhe der Belastungen von 5-Fluorouracil die von Platin um ein Mehrfaches überstiegen.

Im Folgenden werden die Wischproben von den Arbeitsflächen des Auspack- und Vorbereitungsplatzes und der Fußböden davor getrennt voneinander betrachtet (Abbildung 37). Der Fußboden wies durchschnittlich höhere Kontaminationen als die Arbeitsflächen auf. Bei Betrachtung des Belastungsniveaus zeigte sich, dass 54,5 % der Proben von Fußböden Belastungen im mittleren und hohen Bereich aufwiesen. Dahingegen lag dieser Anteil bei den Proben von Arbeitsflächen bei nur 24 %.

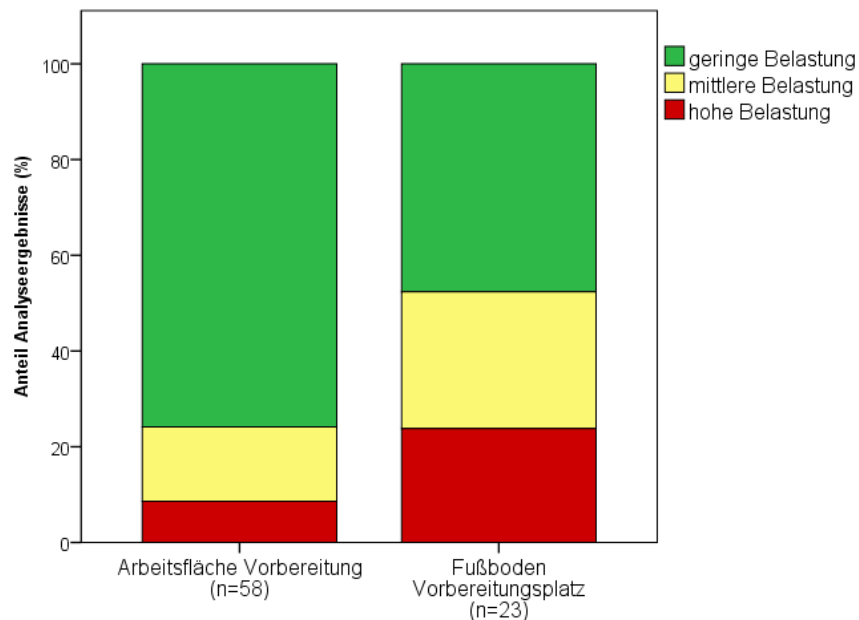


Abbildung 37: Kontaminationsniveaus der Flächenbelastungen im Bereich der Vorbereitung (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)

Arbeitsfläche Auspack- und Vorbereitungsplatz

Einhundertsechs Analyseergebnisse stammten von Arbeitsflächen, auf denen Zytostatika-Zubereitungen aus den Transportboxen der Apotheken ausgepackt und/oder für die Applikation vorbereitet wurden. Insgesamt waren 34,9 % der Analyseergebnisse positiv. In 90 % der Proben für 5-Fluorouracil und in 71,4 % für Platin waren die jeweiligen Zytostatika nachweisbar, der Anteil positiver Wischproben der Zytostatika der Multimethode lag bei maximal 25 %. In keiner Probe konnte Methotrexat nachgewiesen werden. Abbildung 38 zeigt die Flächenkontaminationen von den Arbeitsflächen des Auspack- und Vorbereitungsplatzes als Boxplot in logarithmischer Darstellung, aufgeschlüsselt für die acht Substanzen.

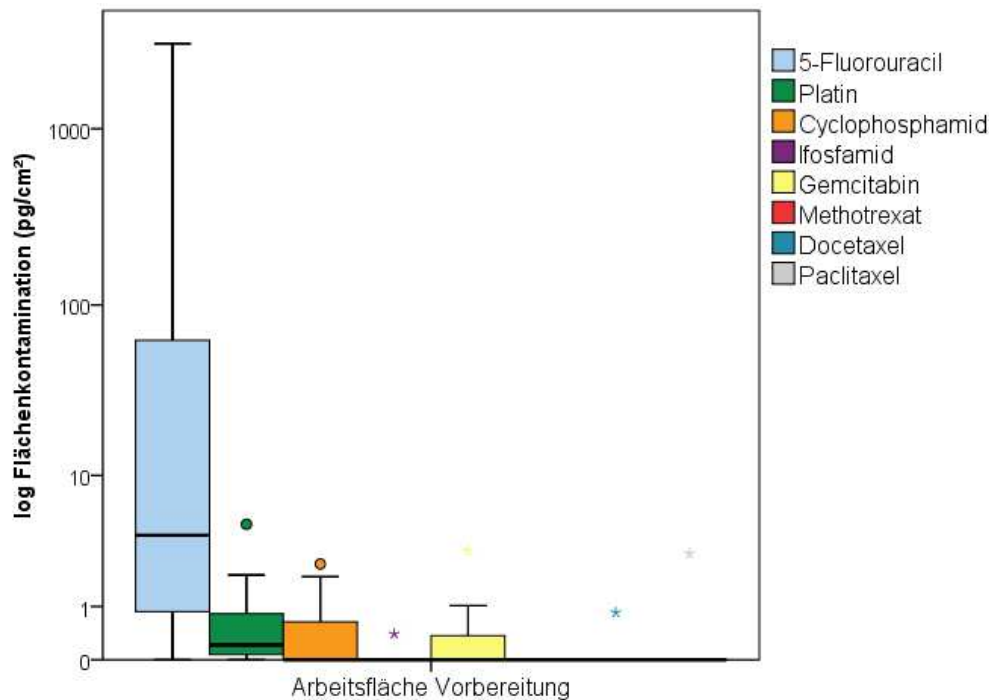


Abbildung 38: Flächenkontaminationen auf der Arbeitsfläche des Vorbereitungsplatzes (als Boxplot in logarithmische Darstellung)

* Ausreißer (der Abstand vom 25. / 75. Perzentil liegt zwischen dem 1,5 fachen und dem 3 fachen der Boxhöhe)

° Extremwerte (der Abstand vom 25. / 75. Perzentil beträgt mehr als das Dreifache der Boxhöhe)

Die Höhe der Flächenbelastungen der Proben für Platin und für die Zytostatika der Multimethode befanden sich im niedrigen Bereich (Maximalwert: 4,8 pg/cm² Pt). Im Gegensatz dazu wurden häufige und teilweise erhebliche Kontaminationen der Arbeitsflächen des Auspack- und Vorbereitungsplatzes mit 5-Fluorouracil detektiert. Ein Viertel der Wischprobenorte wiesen Flächenkontaminationen größer 70,5 pg/cm² auf. Die Höchstbelastung lag bei 3.029 pg/cm².

Fußboden Vorbereitungsplatz

Die Wischproben vom Fußboden des Vorbereitungsplatzes wurden nur auf Rückstände von Platin untersucht. An allen 20 Stellen konnten Belastungen nachgewiesen werden. Das 50. Perzentil der Flächenbelastungen war 3,0 pg/cm², das 75. Perzentil 9,4 pg/cm². Die maximale Flächenkontamination betrug 330 pg/cm².

4.3.3.4 Verabreichung

Unter dem Bereich „Verabreichung“ wurden alle Ergebnisse aus der Umgebung der Therapieplätze zusammengefasst. Hierzu zählten Wischproben vom Fußboden der Therapieräume, von Infusionsständern und -pumpen und von den Armlehnen der Therapiestühle. Insgesamt 406 Messwerte wurden in nachfolgender Auswertung berücksichtigt. Der Anteil positiver Wischproben betrug 66 %. Eine Zusammenfassung der Analyseergebnisse der einzelnen Substanzen ist in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Wischprobenergebnisse im Bereich der Verabreichung: n, positive WP (%) und Perzentile der Flächenkontaminationen (50. / 75. /100.)

Zytostatikum	Anzahl WP (n)	Anteil pos. WP (%)	Flächenkontaminationen (pg/cm ²)		
			Median	75. Perz.	Maximum
5-Fluorouracil	67	95,5	4,2	40,6	14556
Platin	87	92,0	1,4	5,5	322
Cyclophosphamid	42	73,8	2,2	15,2	285
Ifosfamid	42	33,3	< NG	2,5	15,1
Gemcitabin	42	85,7	4,9	61,6	876
Methotrexat	42	7,1	< NG	< NG	1,1
Docetaxel	42	38,1	< NG	1,1	109
Paclitaxel	42	57,1	0,6	8,6	204

NG: Nachweisgrenze

Am häufigsten wurden positiven Wischproben bei 5-Fluorouracil (95,5 %) und Platin (92,0 %) nachgewiesen. Im Vergleich zu den unter Abschnitt 3.5.3.3 dargestellten Analyseergebnissen aus der „Vorbereitung“ konnten bei den Zytostatika der Multimethode im Therapiebereich deutlich häufiger Belastungen detektiert werden. So waren 85,7 % der auf Gemcitabin untersuchten Proben positiv, bei Cyclophosphamid lagen 73,8 % und bei Paclitaxel 57,1 % der Analyseergebnisse oberhalb der Nachweisgrenze. Methotrexat hatte mit 7,1 % den geringsten Anteil an positiven Ergebnissen zu verzeichnen.

Auffällig war die Höhe der Kontaminationen für 5-Fluorouracil und Gemcitabin. Fünfundzwanzig Prozent der beprobten Flächen waren mit mehr als 40 pg/cm² 5-Fluorouracil belastet, während 25 % der Beprobungspunkte für Gemcitabin sogar mehr als 61 pg/cm² aufwiesen. Die höchste Einzelbelastung enthielt eine 5-Fluorouracil-Probe vom Fußboden des Therapieraums mit 14.556 pg/cm².

Nachfolgend werden die Wischprobenplätze im Bereich der Verabreichung einzeln ausgewertet. Abbildung 39 zeigt den Anteil and gering, mittel und hoch belasteten Wischprobenergebnisse der einzelnen Beprobungspunkte.

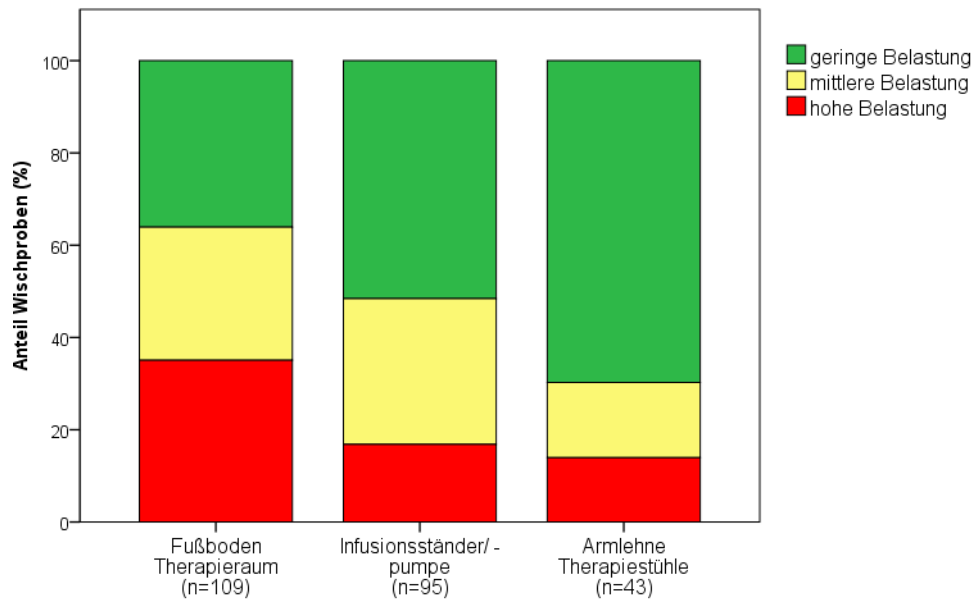


Abbildung 39: Kontaminationsniveaus der Flächenbelastungen im Bereich der Verabreichung (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)

Anteilmäßig die höchsten Kontaminationen waren auf den Fußböden der Therapieräume zu verzeichnen: 35,1 % der Ergebnisse waren hoch belastet, weitere 28,9 % lagen im mittleren Kontaminationsbereich. Infusionsständer und -pumpen waren geringer kontaminiert, hier befanden sich 51,6 % der untersuchten Flächen im grünen Bereich, nur 16,8 % der Ergebnisse lagen im roten Bereich. Die geringsten Zytostatika-Rückstände ließen sich auf den Armlehnen der Therapiestühle detektieren - 69,8 % der Proben waren gering belastet.

Fußboden Therapieraum

Insgesamt 186 Wischproben wurden von Fußböden der Therapieräume genommen, davon konnten in 68,3 % Spuren von Zytostatika nachgewiesen werden. Die Anteile positiver Wischproben je Zytostatikum und die entsprechenden Flächenkontaminationen sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Wischprobenergebnisse vom Fußboden der Therapieräume: n, positive WP (%) und Perzentile der Flächenkontaminationen (50. / 75. /100.)

Zytostatikum	Anzahl WP (n)	Anteil pos. WP (%)	Flächenkontaminationen (pg/cm ²)		
			Median	75. Perz.	Maximum
5-Fluorouracil	35	97,1	9,0	72,1	14.556
Platin	19	100,0	3,3	12,8	322
Cyclophosphamid	22	68,2	2,2	19,5	80,2
Ifosfamid	22	40,9	< NG	4,2	15,1
Gemcitabin	22	90,9	6,9	88,6	601
Methotrexat	22	4,5	< NG	< NG	1,1
Docetaxel	22	63,6	0,8	2,3	25,1
Paclitaxel	22	68,2	1,7	20,9	93,3

NG: Nachweisgrenze

Über 90 % der Wischprobenergebnisse für 5-Fluorouracil, Platin und Gemcitabin waren positiv, die Anteile für Cyclophosphamid, Docetaxel und Paclitaxel lagen zwischen 63,6 % und 68,2 %. Bei Methotrexat konnten nur selten Belastungen nachgewiesen werden (4,5 % > NG). Vier der Maximalwerte aus dem Bereich der Verabreichung stammten von Fußböden (5-FU, Pt, IF, MTX). Dass der Fußboden zu den am höchsten belasteten Bereichen im Therapiebereich zählt, zeigte sich auch hier. Die 50. und 75. Perzentile von Fußbodenproben waren bei alle Substanzen etwa doppelt so hoch wie die der gemeinsamen Auswertung aller Wischprobenergebnisse aus dem Bereich der Verabreichung (vgl. Tabelle 17).

Bei Gegenüberstellung der Flächenbelastungen vom Fußboden der Therapieplätze und der vom Eingangsbereich der Therapieräume (Abbildung 40) zeigte sich, dass die in unmittelbarer Umgebung der Therapieplätze genommenen Proben durchschnittlich höher kontaminiert waren (vgl. CP, IF, Doc, Pac), sehr deutlich war dies bei 5-Fluorouracil zu erkennen. Das 75. Perzentil von den Proben der Therapieplätze überstieg das von den Proben der Eingangsbereiche um den Faktor drei, der Maximalwert lag sogar um den Faktor 20 höher. Dahingegen waren die 50. Perzentile bei Platin und Gemcitabin im Eingangsbereich höher.

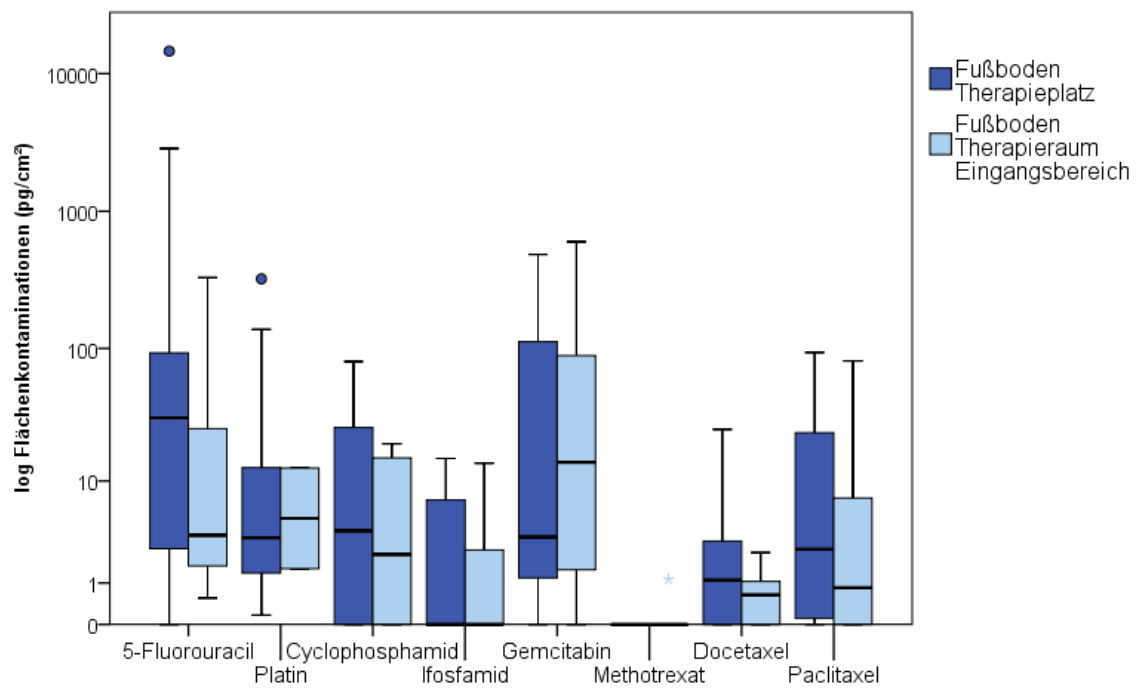


Abbildung 40: Vergleich der Flächenkontaminationen vom Fußboden der Therapieplätze und der Eingangsbereiche der Therapieräume (als Boxplot in logarithmischer Darstellung)

° Extremwerte

Infusionsständer und -pumpen

In 72,7 % der 143 Analyseergebnisse von Infusionsständern und -pumpen konnten Zytostatika nachgewiesen werden. Substanzspezifisch betrachtet waren alle 40 Wischproben für Platin positiv, 96,8 % für 5-Fluorouracil und in 83,3 % der Proben von Cyclophosphamid und Gemcitabin konnte das Zytostatikum detektiert werden. Nur vereinzelt waren positive Werte bei Docetaxel (16,7 %) und Methotrexat (8,3 %) zu verzeichnen. Bei Auswertung der Flächenbelastungen (Abbildung 41) wiesen die Proben von Gemcitabin durchschnittlich höchsten Kontaminationen auf. 25% der Infusionsständer und -pumpen waren mit mindestens 65,3 pg/cm² Gemcitabin kontaminiert, der Maximalwert lag bei 876 pg/cm². Außergewöhnlich hoch waren auch einige Werte für Paclitaxel. Das 75. Perzentil für Paclitaxel war mit 17,2 pg/cm² der zweithöchste Wert aller Substanzen.

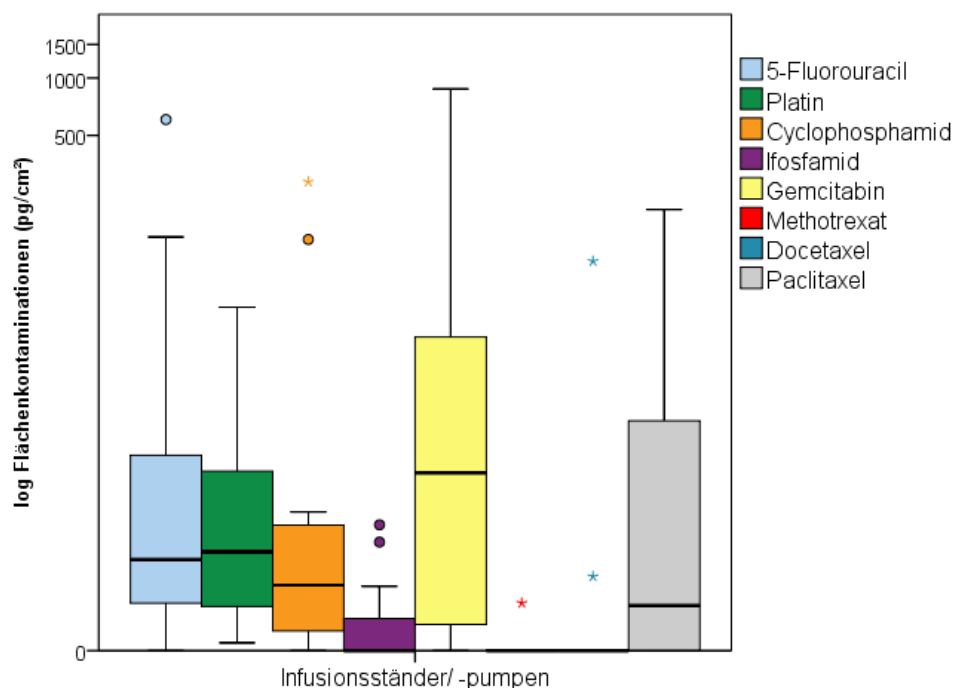


Abbildung 41: Flächenkontaminationen an Infusionsständern und -pumpen (als Boxplot in logarithmische Darstellung)

* Ausreißer, ° Extremwerte

Die Flächenbelastungen der Infusionsständer und -pumpen waren insgesamt niedriger als die der Fußböden - der Vergleich erfolgte anhand der 50. und 75. Perzentile. Jedoch stammten vier der Maximalbelastungen aller Proben aus der „Verabreichung“ von Infusionsständern und -pumpen (CP, Gem, Doc, Pac).

Armlehne Therapiestühle

Neunundvierzig Prozent der 75 Analyseergebnisse von den Armlehnen der Therapiestühle lagen oberhalb der Nachweisgrenze. Tabelle 23 stellt substanzspezifisch die Ergebnisse dar (Anteil positive Analyseergebnisse/Auswertung der Flächenkontaminationen). Die Wischproben von den Therapiestühlen wurden nicht auf Kontaminationen mit 5-Fluorouracil untersucht (vgl. Methodenteil).

Tabelle 23: Wischprobenergebnisse von den Armlehnen der Therapiestühle: n, positive WP (%) und Perzentile der Flächenkontaminationen (50. / 75. /100.)

Zytostatikum	Anzahl WP (n)	Anteil pos. WP (%)	Flächenkontaminationen (pg/cm ²)		
			Median	75. Perz.	Maximum
Platin	27	77,8	0,4	1,3	54,3
Cyclophosphamid	8	75,0	2,4	9,1	20,9
Ifosfamid	8	25,0	< NG	1,6	4,0
Gemcitabin	8	75,0	0,8	4,5	148,1
Methotrexat	8	12,5	< NG	< NG	0,3
Docetaxel	8	0,0	< NG	< NG	< NG
Paclitaxel	8	12,5	< NG	< NG	1,4

NG: Nachweisgrenze

Bei Platin, Cyclophosphamid und Gemcitabin waren zwischen 75 % und 77,8 % der Ergebnisse positiv, der Anteil bei den übrigen Substanzen lag unter 25 %. Die Armlehnen der Therapiestühle wiesen insgesamt geringere Kontaminationen auf, nur vereinzelt konnten höhere Belastungen detektiert werden (Maximalwert: 148 pg/cm² Gemcitabin). Beim Vergleich der 50. und 75. Perzentile zeigte sich, dass die höchsten Belastungen mit Cyclophosphamid zu verzeichnen waren.

4.3.3.5 Entsorgung

Unter dem Bereich „Entsorgung“ wurden Wischprobenergebnisse vom Abfallbehälter für Zytostatika-Abfälle (n=88), sonstige Abfälle (n=7) und vom Fußboden vor dem Zytostatika-Abfall (n=13) zusammengefasst. Der Anteil positiver Wischproben betrug insgesamt 53,5 %. Die Anteile positiver Analyseergebnisse je Zytostatikum und die Höhe der Flächenbelastungen sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Wischprobenergebnisse aus dem Bereich der Entsorgung: n, positive WP (%) und Perzentile der Flächenkontaminationen (50. / 75. /100.)

Zytostatikum	Anzahl WP (n)	Anteil pos. WP (%)	Flächenkontaminationen (pg/cm ²)		
			Median	75. Perz.	Maximum
5-Fluorouracil	24	87,5	16,0	246,8	1141
Platin	19	78,9	1,0	5,1	611,1
Cyclophosphamid	11	36,4	< NG	0,8	68,4
Ifosfamid	11	18,2	< NG	< NG	1,5
Gemcitabin	11	54,5	0,7	5,2	1999
Methotrexat	11	9,1	< NG	< NG	515,2
Docetaxel	11	45,5	< NG	0,6	2,5
Paclitaxel	11	63,6	1,2	2,7	11,2

NG: Nachweisgrenze

Insgesamt betrachtet waren die Wischproben für 5-Fluorouracil am höchsten belastet – bei 25 % der Proben konnten Flächenkontaminationen von mindestens 247 pg/cm² nachgewiesen werden. Darüber hinaus waren auch einzelne Wischproben der anderen Zytostatika stark kontaminiert - sechs der 18 höchsten Einzelbelastungen aller Proben stammten aus dem Bereich der Entsorgung. Im Gegensatz dazu konnte bei einem Großteil der beprobten Flächen keine oder nur eine geringe Belastung nachgewiesen werden. Bei Betrachtung der Kontaminationsniveaus an den drei Beprobungspunkten (Abbildung 42) zeigte sich, dass die Wischproben vom Fußboden vor dem Zytostatika-Abfallbehälter am stärksten belastet waren. 88,2 % der beprobten Stellen wiesen zu gleichen Teilen mittlere und hohe Kontaminationen auf. Dahingegen lagen 58,3 % der Proben von Zytostatika-Abfallbehältern und 57,1 % der Flächen von Behältnissen für sonstigen Müll im niedrigen Kontaminationsbereich. Die Anteile mit hohen Flächenbelastungen betrugen 20,8 % bzw. 14,3 %. Aufgrund der geringen Anzahl an Wischproben, die an Abfallbehältern für sonstige Abfälle und am Fußboden vor dem Zytostatika-Abfall genommen wurden, wurde an dieser Stelle auf eine separate Betrachtung der einzelnen Wischprobenorte verzichtet.

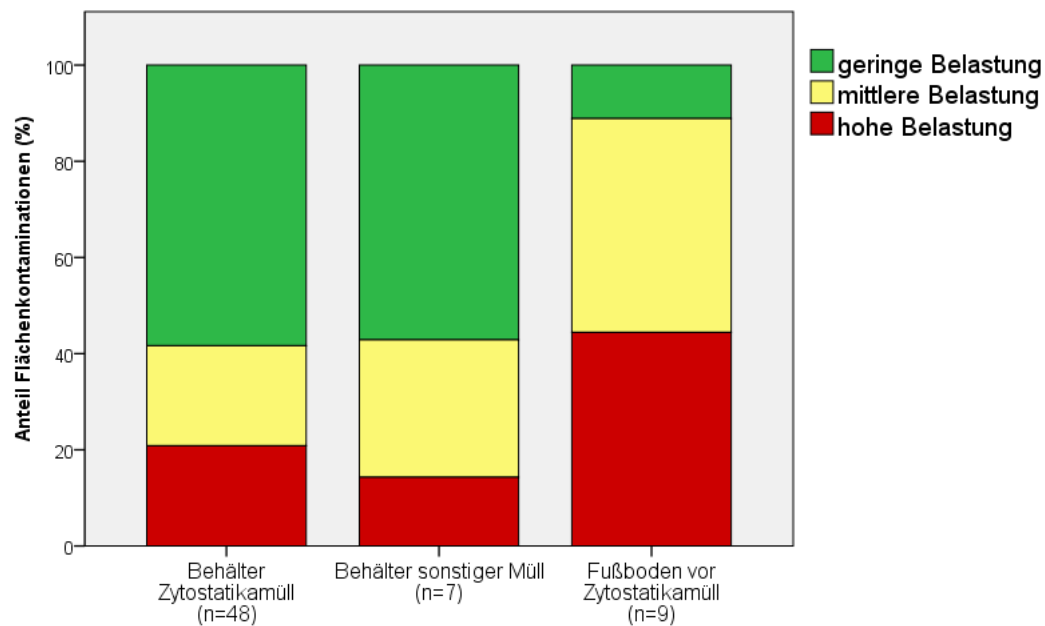


Abbildung 42: Kontaminationsniveaus der Flächenbelastungen im Bereich der Entsorgung (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)

4.3.3.6 Toilette

Die vom Fußboden der Toiletten genommenen Proben wurden auf Spuren von 5-Fluorouracil (n=25) und Platin (n=23) untersucht. Mit Ausnahme einer Probe enthielten alle Wischproben Zytostatika-Rückstände (Tabelle 25). In vielen Einrichtungen konnten hohe Kontaminationen nachgewiesen werden. Der Maximalwert betrug 2.618 pg/cm² 5-Fluorouracil. Auf der Hälfte der beprobten Flächen für Platin waren mehr als 83,2 pg/cm² nachweisbar. 25 % der Proben für 5-Fluorouracil enthielten Belastungen höher 66,6 pg/cm². (Tabelle 24)

Tabelle 25: Wischprobenergebnisse von den Fußböden der Toiletten: n, positive WP (%) und Perzentile der Flächenkontaminationen (50. / 75. /100.)

Zytostatikum	Anzahl WP (n)	Anteil pos. WP (%)	Flächenkontaminationen (pg/cm ²)		
			Median	75. Perz.	Maximum
5-Fluorouracil	25	96,0	23,0	66,6	2.618
Platin	23	100	82,2	192	714

4.3.3.7 Zubereitung von Zytostatika

In zwei onkologischen Praxen, in denen Zytostatika vor Ort zubereitet wurden, wurden auch Wischproben im Herstellungsbereich genommen. Eine der beiden Praxen bereitete alle Zytostatika selbst zu. Dies erfolgte in einem neu eingerichteten Reinraum der Klasse B in zwei Zytostatika-Sicherheitswerkbänken. Nur eine der 14 in diesem Bereich genommenen Wischproben enthielt Zytostatika-Rückstände (22,7 pg/cm² 5-FU).

Die zweite Praxis bereitete nur einen Teil der verabreichten Zubereitungen selbst zu. Dies geschah in einer Berner Box in einem nicht vollständig vom Vorbereitungsraum abgetrennten Raum. Von den 13 Analyseergebnissen konnten in 84,6 % der Proben Zytostatika-Kontaminationen nachgewiesen werden, wobei teilweise sehr hohe Werte – vor allem auf der Arbeitsfläche in der Berner Box - zu verzeichnen waren (z.B. Gemcitabin 750.000 pg/cm², Cyclophosphamid 2.016 pg/cm², Paclitaxel 347pg/cm², Docetaxel 189 pg/cm²).

4.3.3.8 Vergleich der Kontaminationen in Praxen und Tageskliniken

In onkologischen Praxen wurden 378 Wischproben genommen, die restlichen 376 in Tageskliniken. Nachfolgende Auswertungen sollen Unterschiede in der Belastungssituation zwischen den beiden darstellen. Der Anteil positiver Ergebnisse war in den Praxen mit 65,9 % höher als in den Tageskliniken (55,9 %). Die Anteile bei 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Ifosfamid und Methotrexat waren in den Praxen und Tageskliniken vergleichbar, dagegen lagen die Ergebnisse von Gemcitabin, Docetaxel und Paclitaxel in onkologischen Praxen nahezu doppelt so häufig oberhalb der Nachweisgrenze als in den Tageskliniken (Tabelle 26).

Tabelle 26: Wischprobenergebnisse getrennt ausgewertet nach Praxen und Tageskliniken: n, positive WP (%) und Perzentile der Flächenkontaminationen (50. / 75. /100.)

	Praxen				Tageskliniken			
	WP	Flächenkontamination (pg/cm ²)			WP	Flächenkontamination (pg/cm ²)		
	n (% pos.)	50. Perz.	75. Perz.	100. Perz.	n (% pos.)	50. Perz.	75. Perz.	100. Perz.
5-FU	83 (95,2)	12,1	92,8	14.556	70 (91,4)	2,6	25,4	2.857
Pt	82 (87,8)	2,2	12,8	611	90 (88,9)	1,4	6,1	714
CP	37 (54,1)	0,3	8,9	2017	36 (55,6)	0,5	2,2	285
IF	37 (29,7)	< NG	0,4	43	36 (22,2)	< NG	< NG	4,7
Gem	37 (81,1)	5,4	215,1	750.000	36 (47,2)	< NG	2,4	115
MTX	37 (8,1)	< NG	< NG	1,1	36 (5,6)	< NG	< NG	515
Doc	37 (43,2)	< NG	1,1	189	36 (22,2)	< NG	< NG	109
Pac	37 (64,9)	1,4	8,6	347	36 (30,6)	< NG	0,7	167

NG: Nachweisgrenze

Beim Vergleich der Flächenbelastungen zeigte sich, dass Praxen nicht nur häufiger, sondern auch tendenziell höher mit Zytostatika belastet waren. Bei sechs der acht Substanzen wurden die Maximalwerte in Praxen nachgewiesen. Dabei überstiegen diese die Höchstbelastungen der Tageskliniken zum Teil um ein Mehrfaches (z.B. 5-FU, Gem). Auch bei Gegenüberstellung der 50. und 75. Perzentile waren in den Praxen meist höhere Werte zu verzeichnen. Besonders deutlich trat dies bei 5-Fluorouracil, Gemcitabin und Paclitaxel in Erscheinung. Dass sich diese Tendenz in ähnlicher Weise auf alle Bereiche erstreckt, zeigen die Abbildungen 43 bis 45. In der „Vorbereitung“ (z.B. Arbeitsfläche Vorbereitungsplatz, Fußboden Vorbereitungsplatz) waren in den Praxen deutlich höhere Belastungen mit 5-Fluorouracil zu verzeichnen (75. Perzentil: 153,1 pg/cm² vs. 11,4 pg/cm²). Die Flächen in den Praxen waren auch stärker mit Gemcitabin belastet, dagegen konnten in den Tageskliniken durchschnittlich höhere Kontaminationen mit Platin nachgewiesen werden (Abbildung 43).

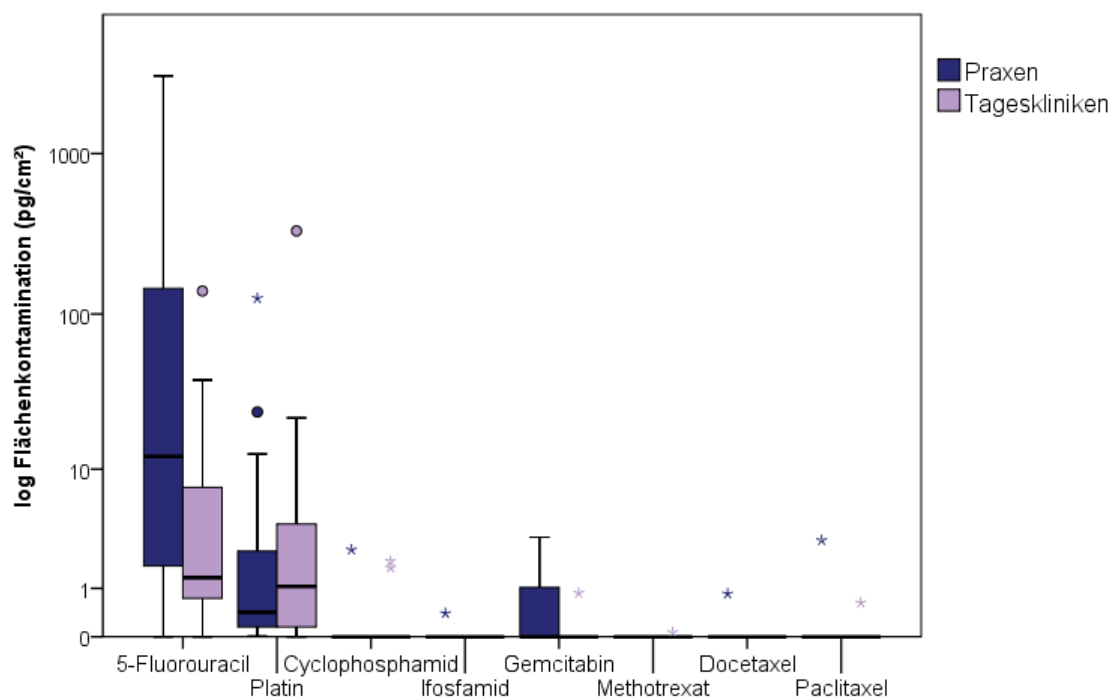


Abbildung 43: Vergleich der Flächenkontaminationen von Praxen und Tageskliniken im Bereich der Vorbereitung (als Boxplot in logarithmischer Darstellung)

* Ausreißer, ° Extremwerte

Beim Vergleich der Kontaminationen im Bereich der Verabreichung waren die Fußböden im Therapieraum, die Infusionsständer und -pumpen und die Armlehnen der Therapiestühle in den Praxen bei allen Substanzen stärker belastet (Abbildung 44).

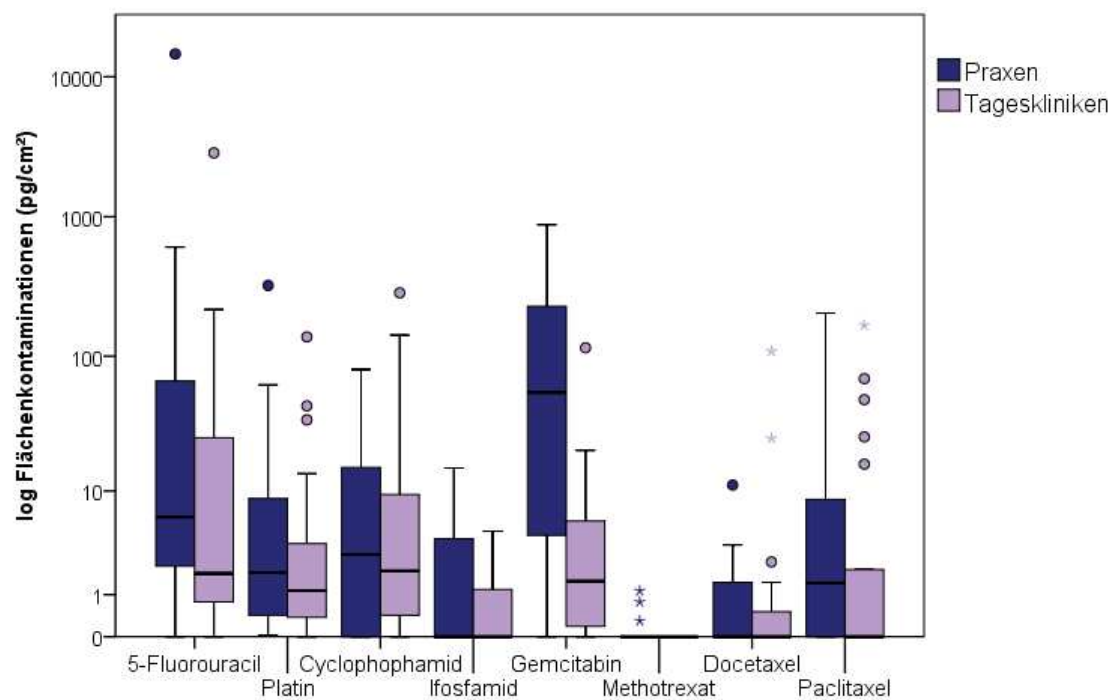


Abbildung 44: Vergleich der Flächenkontaminationen von Praxen und Tageskliniken im Bereich der Verabreichung (als Boxplot in logarithmischer Darstellung)

* Ausreißer, ° Extremwerte

Sechs der acht Maximalwerte wurden in Praxen nachgewiesen und alle 50. und 75. Perzentile lagen in den Praxen höher als in den Tageskliniken. Besonders deutlich war dieser Unterschied bei Gemcitabin zu erkennen: 50 % der Beprobungspunkte in Praxen wiesen mehr als 54,6 pg/cm² auf, 25 % sogar mehr als 228 pg/cm². Die entsprechenden Werte in den Tageskliniken lagen bei 1,5 pg/cm² und 5,7 pg/cm².

Auch im Bereich der Entsorgung zeigte sich ein ähnliches Bild (Abbildung 45): Die Flächenkontaminationen von 5-Fluorouracil und Platin lagen in Praxen deutlich höher als in den untersuchten Tageskliniken. Nahezu alle Belastungen mit Cyclophosphamid, Gemcitabin, Docetaxel und Paclitaxel wurden in Praxen nachgewiesen.

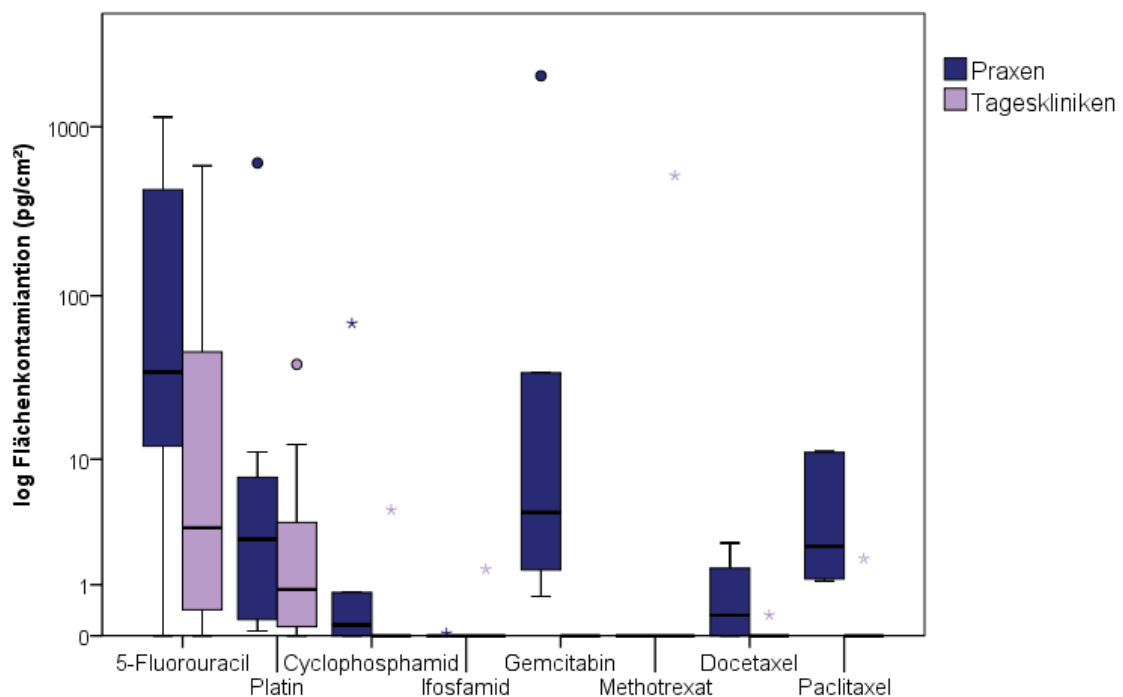


Abbildung 45: Vergleich der Flächenkontaminationen von Praxen und Tageskliniken im Bereich der Entsorgung (als Boxplot in logarithmischer Darstellung)

* Ausreißer, ° Extremwerte

4.3.3.9 Auswertung nach Fachgebieten

In Abbildung 46 sind die Flächenkontaminationen in Abhängigkeit der Fachrichtung dargestellt. Insgesamt 20 hämato-onkologische Einrichtungen (Anzahl Ergebnisse = 535), fünf gynäkologische (n=143) und zwei gastroenterologische Tageskliniken (n=25) waren vertreten. Die Räumlichkeiten einer gynäkologischen Tagesklinik wurden regelmäßig von einer hämato-onkologischen Einrichtung, die nicht an dieser Studie teilnahm, mitgenutzt, deshalb wurden deren Wischprobenergebnisse bei dieser Auswertung dem Fachgebiet Hämato-Onkologie zugeordnet. Die Wischproben der beiden gastroenterologischen Einrichtungen wurden nur auf 5-Fluorouracil und Platin analysiert (vgl. Methodenteil).

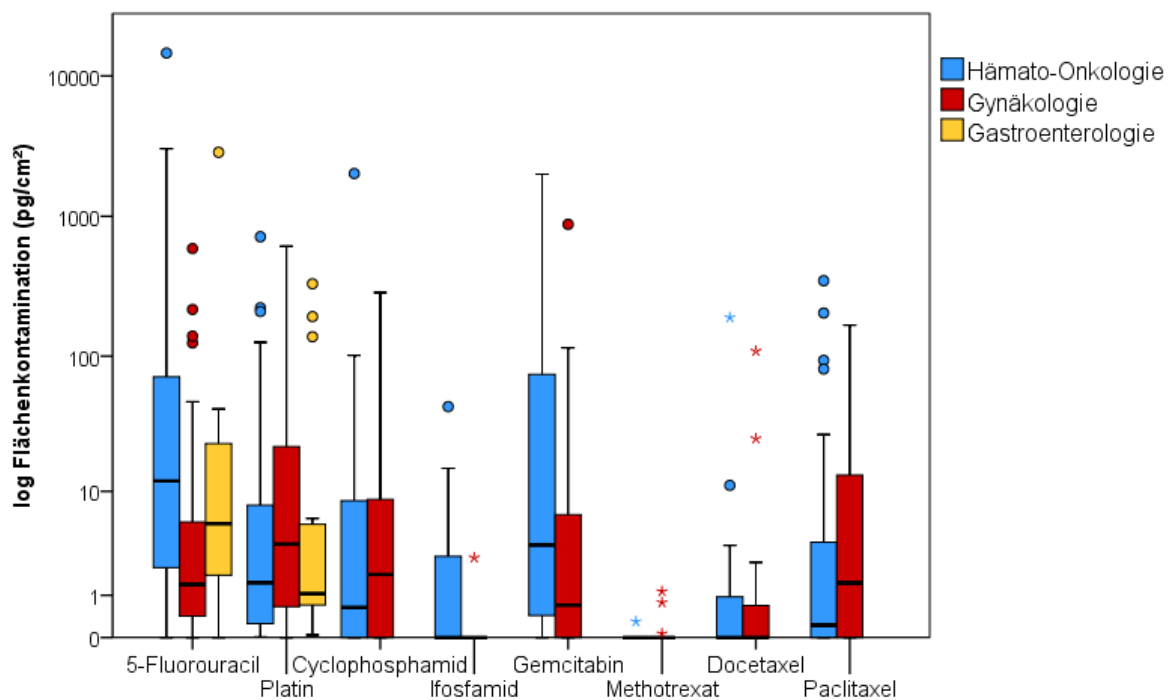


Abbildung 46: Vergleich der Flächenkontaminationen in Abhängigkeit des Fachgebiets (als Boxplot in logarithmischer Darstellung)

* Ausreißer, ° Extremwerte

Bemerkenswert sind die geringen Flächenbelastungen der gynäkologischen Einrichtungen mit 5-Fluorouracil (50. Perz. = 0,89/75. Perz. = 1,9). Deutlich höhere Belastungen konnten in den hämato-onkologischen (14,1/72,1) und gastroenterologischen Einrichtungen nachgewiesen werden (5,5/23,0). Die Wischproben für Platin, Cyclophosphamid und Paclitaxel waren in den gynäkologischen Einrichtungen durchschnittlich höher belastet als in den hämato-onkologischen Praxen und Tageskliniken. Dahingegen waren alle Kontaminationen mit Ifosfamid ausschließlich in Hämato-onkologischen Einrichtungen nachweisbar (mit Ausnahme einer Probe vom Infusionsstander einer gynäkologischen Einrichtung). Auch die detektierten Gemcitabin-Belastungen lagen im Schnitt in der Fachrichtung „Hämato-Onkologie“ höher (50. Perz.: 3,2 pg/cm²/75. Perz.: 54,6 pg/cm² (Hämato-Onkologie) vs. 0,7 pg/cm²/9,57 pg/cm² (Gynäkologie)).

4.3.3.10 Flächenbelastungen je Einrichtung

Nachfolgende Auswertung soll ein Überblick über die Belastungssituation der einzelnen Einrichtungen geben werden. Es wurde zunächst der Anteil an gering, mittel und hoch belasteten Wischproben für 5-Fluorouracil, Platin, Gemcitabin und Cyclophosphamid je Einrichtung bestimmt (vgl. Methodenteil). Diese wurden dann – wie in Tabelle 27 dargestellt – nach dem Anteil gering belasteter Wischproben absteigend sortiert. Es sind deutliche Unterschiede im Kontaminationsniveau der einzelnen Einrichtungen auszumachen: In drei Einrichtungen lag der Anteil gering belasteter Wischproben für die vier Substanzen über 90 %, bei drei weiteren zwischen 73 % und 86 %. Dahingegen hatten fünf Einrichtungen weniger als 30 % gering belastete Ergebnisse, drei davon sogar weniger als 20 %. Die Tabelle enthält zusätzlich noch Informationen über die Anzahl applizierter Zubereitungen pro Woche. Es war kein statistischer Zusammenhang zwischen der Anzahl verabreichter Zubereitungen und dem prozentualen Anteil an gering bzw. hoch belasteten Ergebnissen auszumachen.

Tabelle 27: Ranking der Einrichtungen nach der jeweiligen Belastungssituation (n, % WP mit geringer / mittlere / hoher Belastung), Anzahl verabreichte Zubereitungen/Woche

Rang	Analysenergebnisse (5-FU / Pt / Gem / CP)				Zubereitungen/ Woche (n)
	Anzahl insg. (n`)	geringe Belastung % < 50. Perzentil	mittlere Belastung (%) 50. – 75. Perzentil	hohe Belastung % > 75. Perzentil	
1	10	100	-	-	8
2	11	91	9	-	50
3	10	90	10	-	10
4	14	86	7	7	11
5	14	79	14	7	120
6	22	73	18	9	175
7	15	67	20	13	k. A.
8	15	67	27	7	55
9	23	61	13	26	105
10	15	60	20	20	k. A.
11	12	58	25	17	85
12	12	58	33	8	20
13	19	58	37	5	k. A.
14	21	57	14	29	15
15	15	53	33	13	65
16	17	53	12	35	66
17	17	53	41	6	70
18	23	48	30	22	40
19	14	43	36	21	50
20	22	41	32	27	14
21	16	38	19	44	100
22	25	36	12	52	350
23	13	31	54	15	40
24	14	29	43	29	30
25	23	22	26	52	156
26	21	19	29	52	60
27	23	17	30	52	125
28	15	13	40	47	60

k. A.: keine Angabe

4.3.4 Wiederholungsmessungen

Auf Wunsch von sechs Studienteilnehmern wurden deren Einrichtungen durchschnittlich acht Monate nach der ersten Probenahme erneut beprobt, um den Erfolg von durchgeführten Änderungen in der Arbeitspraxis auf die Kontaminationssituation zu bewerten. Für diesen Vergleich wurden insgesamt 85 Wischprobenergebnisse für 5-Fluorouracil, Platin, Gemcitabin und Cyclophosphamid berücksichtigt. Bei der ersten Messung lagen 28,2 % der Ergebnisse im gering belasteten Bereich, 31,8 % wiesen mittlere Belastungen auf und 40 % waren hoch belastet. Die Ergebnisse der zweiten Messung wurden dahingehend beurteilt, ob an den verschiedenen Plätzen eine Verbesserung oder eine Verschlechterung der Kontaminationen erfolgte oder ob diese unverändert blieben (Tabelle 28).

Tabelle 28: Vergleich der Flächenkontaminationen zwischen 1. und 2. Messung (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)

1. Messung	2. Messung		
n	Verbesserung n (%)	unverändert n (%)	Verschlechterung n (%)
geringe Belastung (5-FU <8,1 pg/cm², Pt <1,6 pg/cm², Gem < 1,2pg/cm², CP <0,4 pg/cm²)			
24	-	18 (75)	grün → gelb: 3 (12,5) grün → rot: 3 (12,5)
mittlere Belastung (5-FU: 8,1-48,3 pg/cm², Pt: 1,6-10,3 pg/cm², Gem: 1,2-12,5 pg/cm², CP: 0,4-4,5 pg/cm²)			
27	gelb → grün: 13 (48,1)	12 (44,4)	gelb → rot: 2 (7,4)
hohe Belastung (5-FU > 48,3 pg/cm², Pt >10,3 pg/cm², Gem > 12,5 pg/cm², CP > 4,5 pg/cm²)			
34	rot → grün: 3 (8,8) rot → gelb: 11 (32,4)	20 (58,8)	-

Insgesamt war eine Reduktion der Flächenbelastungen an 31,8 % der Beprobungspunkten zu erkennen, davon verbesserten sich 48,1 % von „gelb nach grün“, 40,8 % von „rot nach gelb“ und 11,1 % sogar von „rot nach grün“. 58,5 % der Kontaminationen blieben im gleichen Belastungsbereich. An 9,4 % der gewischten Plätze trat eine Verschlechterung der Belastungssituation ein.

Die Einrichtungen wurden ebenfalls zu den vorgenommenen Änderungen im Arbeitsablauf befragt. Diese nannten hierzu beispielsweise eine regelmäßige und gezielte Reinigung der „Problemstellen“ oder die Anschaffung neuer Abfallbehälter mit Fußpedal. Letztgenanntes führte zur Senkung der Zytostatika-Rückstände am Deckel des Abfallbehälters von 12,4 auf 0,3 pg/cm² Platin und von 208 auf 13,6 pg/cm² 5-FU.

4.3.5 Korrelationsuntersuchungen

Um Hinweise auf Kontaminationsquellen und Verschleppungspfade zu erhalten, wurden mögliche Einflussfaktoren auf die Zytostatikabelastung untersucht (z.B. Anzahl verabreichter Zytostatika, Arbeitsweisen). Hierfür wurden zunächst die anhand der Fragebögen erfassten Informationen über Applikationszahlen bzw. Arbeitspraktiken bei der Vorbereitung und Verabreichung der Zytostatika-Zubereitungen mit den Wischprobenergebnissen in der Datenbank verknüpft und die resultierenden Fälle sowohl deskriptiv als auch mit statistischen Tests ausgewertet. In die nachfolgenden Auswertungen ist eingeflossen, ob Zytostatika-Rückstände nachweisbar waren (positive Proben) bzw. die Höhe der Belastungen anhand der Einteilung in die Belastungsniveaus (geringe/ mittlere/hohe Belastung). Nur selten wurde die exakte Höhe der Flächenkontaminationen berücksichtigt. Bei der Auswertung der Fragebögen wurde die Angabe „teilweise“ jeweils der ungünstigeren Vorgehensweise zugeordnet.

4.3.5.1 Anzahl verabreichter Zytostatika-Zubereitungen

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Anzahl verabreichter Zytostatika-Zubereitungen und der Anzahl positiver Wischprobenergebnisse bzw. der Höhe der Flächenbelastungen zu untersuchen, wurden die Wischprobenergebnisse und die Applikationszahlen der 17 Einrichtungen, die uns eine entsprechende Verabreichungsstatistik zur Verfügung stellten (vgl. 4.3.2.), gemeinsam ausgewertet. Das Ergebnis dieser Untersuchungen war, dass weder der Anteil positiver Wischprobenergebnisse noch die Höhe der Flächenbelastungen – gemessen anhand des 50., 75., und 90. Perzentils – mit der Anzahl verabreichter Zytostatika-Zubereitungen korrelierten.

Wie sich die Höhe der Flächenkontaminationen in Abhängigkeit der Anzahl applizierter Zubereitungen je Einrichtung verhält, wird nachfolgend gezeigt: Es erfolgte eine getrennte Auswertung der Ergebnisse von Praxen und Tageskliniken, da ein großer Unterschied zwischen beiden auszumachen war. Bei den Praxen scheint die Anzahl verabreichter Zytostatika-Zubereitungen einen gewissen Einfluss auf das Kontaminationsniveau zu haben (Abbildung 47). So waren tendenziell mehr hoch belastete Wischproben (roter Bereich) für 5-Fluorouracil, Platin, Gemcitabin und Cyclophosphamid nachweisbar, wenn eine größere Anzahl an Zytostatika-Infusionen verabreicht wurde. In den beiden Gruppen mit 11 bis 25 und 26 bis 50 Zubereitungen pro Woche waren weniger als 20 % der Proben hoch belastet. Dieser Anteil vergrößerte sich jedoch und lag bei Einrichtungen mit mehr als 150 Zubereitungen pro Woche bei etwa 50 %. Dieser Trend war allerdings nicht mehr zu erkennen, wenn neben den „hoch belasteten Proben“ auch die mit „mittleren Belastungen“ berücksichtigt wurden.

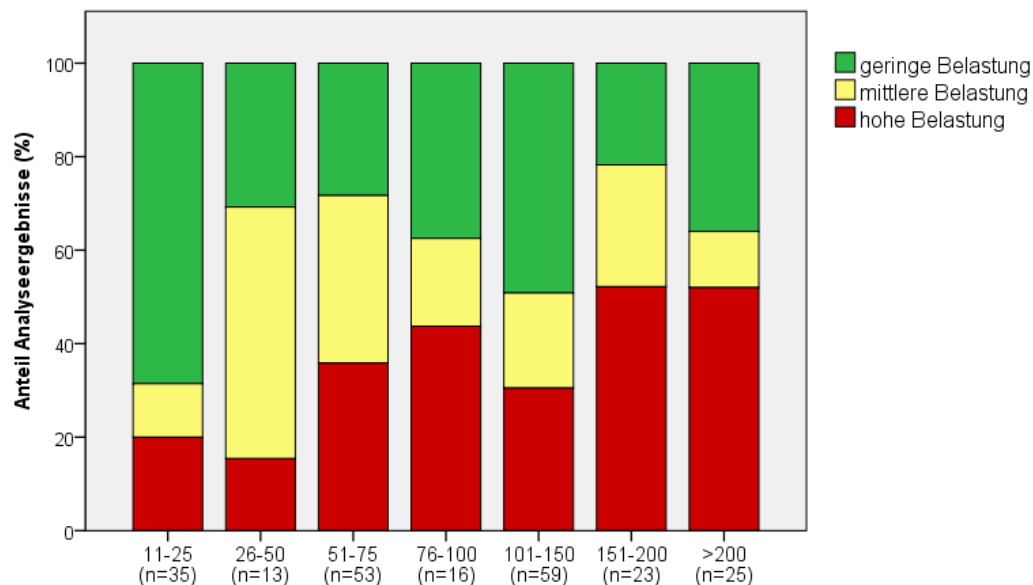


Abbildung 47: Anteil Analyseergebnisse in den drei Belastungsstufen in Abhängigkeit der Anzahl verabreichter Zubereitungen pro Woche (n = Anzahl Analyseergebnisse, die in dieser Gruppe berücksichtigt wurden, berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)

Bei den Tageskliniken konnte keine Zunahme der Kontaminationshöhe mit steigender Applikationszahl beobachtet werden (Abbildung 48). Es ist genau das Gegenteil der Fall, tendenziell sind bei steigenden Verabreichungszahlen eher geringere Flächenbelastungen vorzufinden. Der Anteil an mittel und hoch belasteten Wischprobenergebnissen lag bei Tageskliniken mit 11 bis 25 Zubereitungen pro Woche bei 53 % und nahm bei größeren Applikationszahlen stetig ab. Bei Einrichtungen mit 151 bis 200 Zubereitungen lag dieser nur noch bei 27 %.

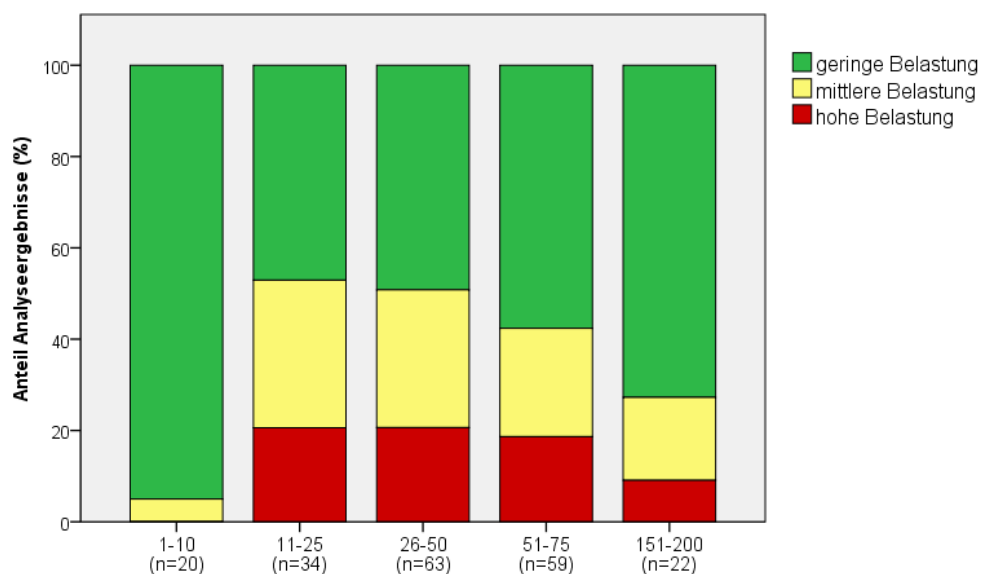


Abbildung 48: Anteil Analyseergebnisse in den drei Belastungsstufen in Abhängigkeit der Anzahl verabreichter Zubereitungen pro Woche (n = Anzahl Analyseergebnisse, die in dieser Gruppe berücksichtigt wurden, berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)

4.3.5.2 Vorbereitung

Anstechen der Zubereitungen

Beim Vorbereiten der Zytostatika-Zubereitungen für die Applikation besteht generell das Risiko einer Kontamination der Beschäftigten und der Umgebung. Die Korrelationsauswertung zeigte, dass der Arbeitsbereich der „Vorbereitung“ (Auspackplatz, Vorbereitungsplatz, Fußboden Vorbereitungsplatz) signifikant weniger Kontaminationen aufweist, wenn die Zytostatika-Zubereitungen applikationsfertig, das heißt mit konnektiertem Infusions- bzw. Koppelsystem von der Apotheke angeliefert werden ($p < 0,05$). Es lagen 55,6 % der Analyseergebnisse oberhalb der Nachweisgrenze, wenn die Zubereitungen vor Ort mit dem Infusionsbesteck angestochen wurden (Abbildung 49). Dahingegen waren nur 39,5 % der Proben positiv, die aus Einrichtungen stammten, die ihre Zubereitungen applikationsfertig aus der Apotheke erhielten. Folglich führt das Anstechen der Zubereitungen vor Ort zu häufigeren Flächenkontaminationen im Bereich der Vorbereitung.

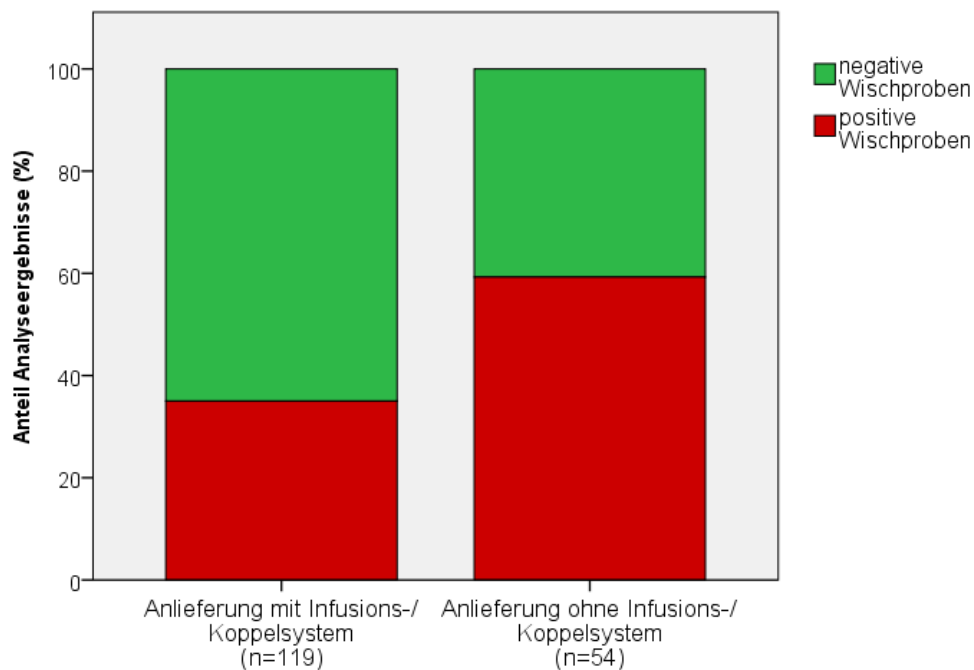


Abbildung 49: Häufigkeit positiver und negativer Analyseergebnisse in Abhängigkeit der Anlieferung der Zytostatika mit Infusions- bzw. Koppelsystem (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)

Definierte Arbeitsbereiche

Mit dem vorliegenden Datensatz konnte nicht gezeigt werden, dass definierte und ausgewiesene Arbeitsbereiche bei der Vorbereitung der Zytostatika-Zubereitungen zu geringen Kontaminationen dieser Flächen führten. So waren 53,8 % der beprobten Flächen aus dem Bereich der Vorbereitung kontaminiert, die in Einrichtungen mit ausgewiesenen Arbeitsbereichen für Tätigkeiten mit Zytostatika genommen wurden, jedoch nur 49,0 % der Proben aus Einrichtungen ohne entsprechend festgelegte Arbeitsbereiche.

Transport der Zubereitungen innerhalb der Einrichtungen

Die Verwendung auslaufsicherer Tablett/Boxen beim Transport der Zubereitungen vom Vorbereitungsplatz zum Therapieplatz und von dort zum Abfallbehälter soll das Risiko von Kontaminationen der Transportwege reduzieren [50]. Bei der Auswertung der Wischproben-ergebnisse aus den Bereichen „Vorbereitung“ und „Verabreichung“ zeigte sich, dass häufiger positive Ergebnisse zu verzeichnen waren, wenn die Zubereitungen auf Tablett vom Vorbereitungsplatz zum Therapieplatz getragen wurden (65 %), anstatt in der Hand (57 %). Die Flächen im Bereich der „Verabreichung“ und „Entsorgung“ waren statistisch signifikant häufiger belastet ($p=0,015$), wenn die Zubereitungen vom Therapieplatz zum Abfallbehälter in der Hand transportiert wurden, statt auf einem Tablett bzw. in einer Box (67,3 % vs. 56,3 %).

4.3.5.3 Verabreichung

Applikation im geschlossenen Infusionssystem

Es konnten seltener positive Analyseergebnisse auf den Fußböden der Therapieräume, auf Infusionsständern und -pumpen und auf den Armlehnen der Therapiestühle nachgewiesen werden, wenn bei der Applikation spezielle Zytostatika-Infusionssysteme verwendet wurden. In Praxen und Tageskliniken, die solch geschlossene Infusionssysteme verwendeten, waren mit 62 % positiven Proben statistisch signifikant ($p=0,02$) seltener Kontaminationen nachweisbar als in Einrichtungen, die Umsteckvorgänge während der Applikation vornahmen (73 %).

Wenn die Flächenbelastungen von 5-Fluorouracil, Platin, Gemcitabin und Cyclophosphamid analog dem unter 3.1.5 beschriebenen Vorgehen ausgewertet wurden, lagen deutlich mehr Kontaminationen im hoch belasteten Bereich, wenn keine geschlossenen Infusionssysteme verwendet wurden (35 % vs. 17 %) (Abbildung 50). Der Anteil von Proben mit Zytostatika-Rückständen im gering belasteten Bereich lag bei Verwendung spezieller Zytostatika-Infusionssysteme bei 52,3 %, wurde auf deren Einsatz verzichtet, nur bei 42%. Somit waren durch die Verwendung geschlossener Infusionssysteme zum einen seltener, zum anderen auch niedrigere Flächenkontaminationen zu verzeichnen.

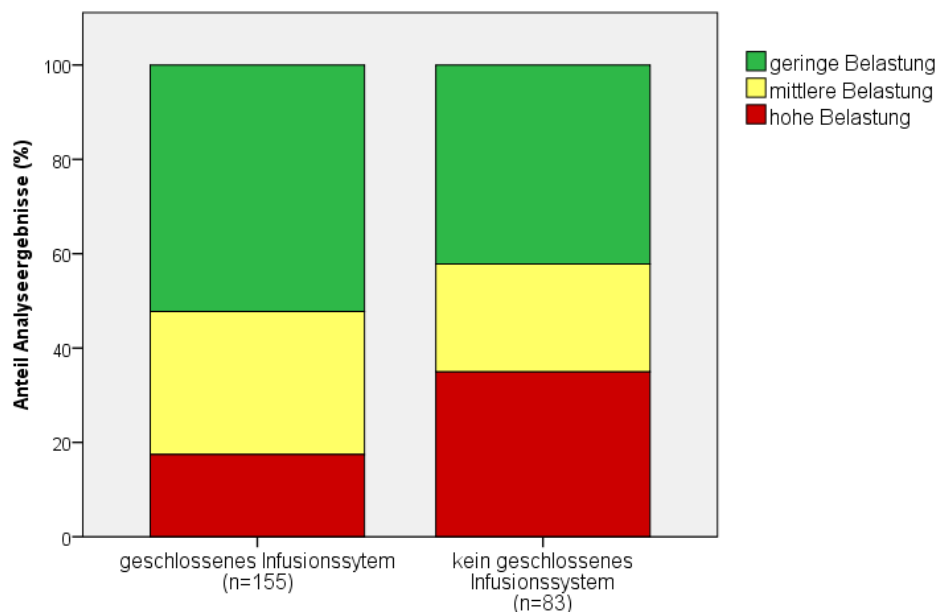


Abbildung 50: Häufigkeit gering-, mittel- und hoch belasteter Analyseergebnisse in Abhängigkeit vom Einsatz geschlossener Infusionssysteme (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)

Nachspülen

Erfolgt ein Nachspülen der Infusionsleitung mit Trägerlösung im Anschluss an die Zytostatika-Applikation, enthält die eventuell beim Diskonnektieren austretende Lösung nur noch Spuren von Zytostatika. In onkologischen Einrichtungen, die nachspülten, waren 57,8 % der 316 Analyseergebnissen aus den Bereichen „Verabreichung“ und „Entsorgung“ positiv. Wurde nicht nachgespült, lag der Anteil an Proben mit nachweisbaren Zytostatika-Mengen mit 69,3 % (n=138) statistisch signifikant höher ($p < 0,05$). Die Auswertung nach Kontaminationslevel (Abbildung 51) zeigte auch hier, dass trendmäßig häufiger hoch belastete Wischprobenergebnisse zu verzeichnen waren, wenn das Infusionssystem nicht mit Trägerlösung nachgespült wurde (31,3 % vs. 19,1 %).

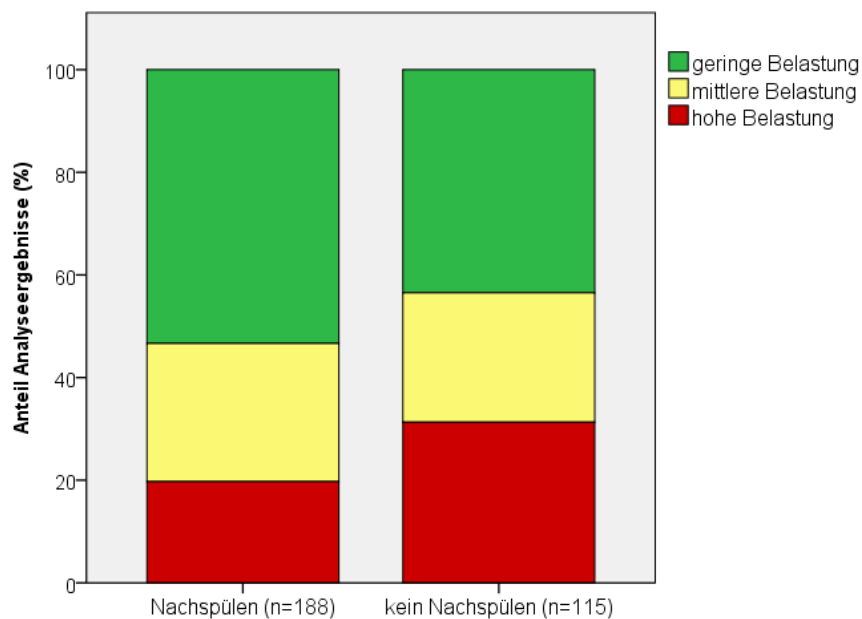


Abbildung 51: Häufigkeit gering-, mittel- und hoch belasteter Analyseergebnisse in Abhängigkeit vom Nachspülen der Infusionsleitung mit Trägerlösung (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)

Entsorgung als komplettes System

Tendenziell konnten seltener Belastungen im Therapie- und Entsorgungsbereich nachgewiesen werden, wenn die Systeme komplett - also ohne vorhergehendes Trennen von Beutel und Infusionsbesteck - entsorgt wurden (63,6 % vs. 69,0 %). Aufgrund der geringen Anzahl an Wischprobenergebnissen aus Einrichtungen, die das Infusionsbesteck vor der Entsorgung vom Beutel trennten (n=29 von insgesamt 515 Ergebnissen), wurde an dieser Stelle auf einen statistischen Test verzichtet.

Reinigungsfrequenz

Tabelle 29 gibt einen Überblick über die Häufigkeit positiver Analyseergebnisse in Abhängigkeit der Reinigungsfrequenz.

Tabelle 29: Häufigkeit positiver Analyseergebnisse in Abhängigkeit von der Reinigungsfrequenz

	mehrmals täglich	täglich	2-3x/Woche	1x/ Woche	seltener	keine Angabe
	% pos. (n)	% pos. (n)	% pos. (n)	% pos. (n)	% pos. (n)	% pos. (n)
Fußboden	50,0 (22)	74,2 (186)	74,5 (55)	-	-	88,2 (17)
Arbeitsflächen	36,1 (83)	42,6 (54)	-	-	-	0,0 (6)
Infusionsständer/ Infusionspumpen	100 (3)	70,8 (65)	90,0 (20)	81,8 (33)	54,5 (22)	-
Therapiestühle	63,6 (11)	46,3 (54)	-	50,0 (10)	-	-

Die Proben von den Fußböden und Arbeitsflächen wiesen seltener Kontaminationen auf, wenn eine häufigere Reinigung erfolgte. Bei mehrmals täglicher Reinigung war jede zweite beprobte Fläche von den Fußböden belastet. Zwischen der Reinigungshäufigkeit „täglich“ und „zwei- bis dreimal pro Woche“ war kein Unterschied zu erkennen, in beiden Fällen wiesen etwa 74 % der Flächen Zytostatika-Rückstände auf. Arbeitsflächen wurden in allen Einrichtungen mindestens täglich gereinigt. Der Anteil positiver Analysen lag bei mehrmals täglicher Reinigung mit 36,1 % niedriger als bei täglicher Reinigung (42,6 %). Die Bandbreite der Reinigungshäufigkeit der Infusionsständer und -pumpen schwankte von „mehrmals täglich“ bis „seltener als einmal pro Woche“. Der Anteil positiver Wischproben lag bei täglicher Reinigung (70,8 %) und der seltener als einmal pro Woche erfolgenden Reinigung (54,5 %) niedriger als bei Infusionsständern und -pumpen, die zwei- bis dreimal pro Woche (90,0 %) oder wöchentlich (81,8 %) gereinigt wurden. Die Therapiestühle wurden in den meisten Einrichtungen täglich gereinigt. Der Anteil positiver Analyseergebnisse schwankte zwischen 46,3 % bei täglicher Reinigung und 63,6 % bei mehrmals täglicher Reinigung. Auch hier war kein Effekt erkennbar, dass bei einer regelmäßigeren Reinigung seltener positive Analyseergebnisse nachweisbar waren.

Separate Reinigungsausrüstung

Beim Vergleich der Analysenergebnisse in Abhängigkeit der Verwendung einer separaten Reinigungsausrüstung für Bereiche mit Zytostatika-Umgang lagen prozentual mehr Ergebnisse oberhalb der Nachweisgrenze, wenn keine separate Reinigungsausrüstung verwendet wurde (64,4 % (n = 337) vs. 56,8 % (n = 400)). Kein Unterschied war in der durchschnittlichen Höhe der Belastungen der Proben für 5-Fluorouracil, Platin, Gemcitabin und Cyclophosphamid zu erkennen (Tabelle 30).

Tabelle 30: Belastungsniveaus in Abhängigkeit der Verwendung einer separaten Reinigungsausrüstung (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)

	geringe Belastung % (n)	mittlere Belastung % (n)	hohe Belastung % (n)
separate Reinigungsausrüstung	49,2 (97)	26,4 (52)	24,4 (48)
keine separate Reinigungsausrüstung	48,8 (121)	23,8 (59)	27,4 (68)
keine Angabe	76,9 (20)	19,2 (5)	3,8 (1)

Verwendung von Einmalartikel bei der Reinigung

Um das Risiko von Verschleppungen zu reduzieren, wird bei der Reinigung die Verwendung von Einmalartikeln empfohlen [50]. Wurde auf den Einsatz von Einmalartikeln verzichtet, waren 62,9 % der Wischprobenergebnisse positiv. Bei deren Verwendung wies sein ähnlicher Anteil der Proben Zytostatika-Rückstände auf (59,1 %). Ein analoges Bild zeigte sich bei Auswertung der Kontaminationslevel (Abbildung 52).

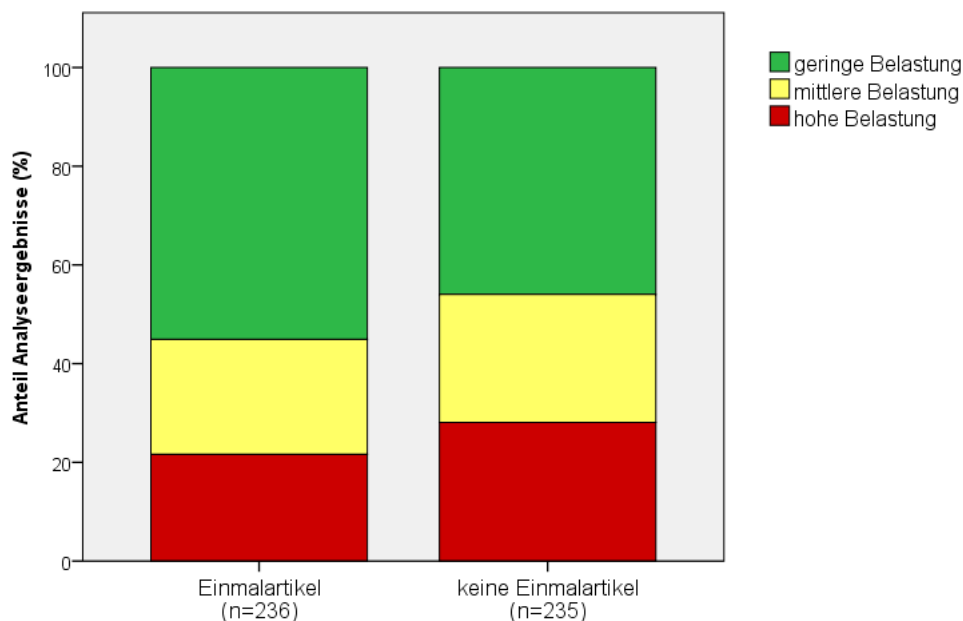


Abbildung 52: Häufigkeit gering-, mittel- und hoch belasteter Analyseergebnisse in Abhängigkeit von der Verwendung von Einmalartikel bei der Reinigung (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)

Wurden bei der Reinigung keine Einmalartikel verwendet, befanden sich 28,1 % der Flächenbelastungen im hoch kontaminierten Bereich und 26,0 % wiesen mittlere Belastungen auf. Beim Gebrauch von Einmalartikel lagen diese Anteile bei 21,6 % bzw. 23,3 %.

Tupfer und Schutzunterlagen

Sowohl die Verwendung von Tupfern als auch der Gebrauch von Schutzunterlagen zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Kontaminationssituation der Arbeitsplatzumgebung. 59,9 % der Flächen in den Bereichen „Vorbereitung“, „Verabreichung“ und „Entsorgung“ wiesen Belastungen auf, wenn Tupfer zum Einsatz kamen, 54,5 % der Flächen waren in Einrichtungen kontaminiert, in denen auf Tupfer verzichtet wurde.

Waren Flächen zum Schutz vor Kontaminationen mit Schutzunterlagen abgedeckt, konnten in 59,9 % der Proben Zytostatika nachgewiesen werden. Ohne Schutzunterlagen lag der Anteil bei 60,2 %.

4.3.5.4 Auswertung nach Einrichtungen

Für die Auswertung, ob ein Zusammenhang zwischen der Arbeitsweise und der Belastungssituation der einzelnen Einrichtungen besteht, wurden die Angaben der Fragebögen nach einem Punktesystem bewertet und sowohl mit dem Anteil an positive Proben als auch mit dem Anteil an gering bzw. hoch belasteten Wischprobenergebnissen korreliert. Es zeigte sich weder ein Zusammenhang noch war ein Trend zu erkennen, dass Einrichtungen, die häufiger nach den Empfehlungen zum sicheren Umgang mit Zytostatika arbeiteten, geringe Flächenbelastungen in der Arbeitsumgebung vorzuweisen hatten.

4.4 Biomonitoring-Studie

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden die Flächenkontaminationen und inneren Belastungen der Beschäftigten mit 5-Fluorouracil in drei verschiedenen Einrichtungen an drei aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Das Ziel dieses Projekts war die Untersuchung, ob ein Zusammenhang zwischen den Kontaminationen im Arbeitsbereich und der im Urin ausgeschiedenen Mengen des metabolisierten Zytostatikums zu erkennen war.

4.4.1 Wischproben

Zytostatika-Rückstände mit 5-Fluorouracil im Arbeitsbereich wurden mittels Wischproben nachgewiesen, die Probennahme erfolgte hierfür jeweils unmittelbar vor Arbeitsende - noch vor der Reinigung. In den Tabellen 30 bis 32 sind die Wischprobenergebnisse für die drei Einrichtungen an den drei Studientagen aufgeführt. Zur anschaulicheren Darstellung erfolgte die Einfärbung der Ergebnisse der Praxis und der Tagesklinik analog dem in 3.1.5 vorgestellten Ampelsystem. Das 50. Perzentil der Flächenkontaminationen und damit der Übergang von grün nach gelb, liegt bei $8,1 \text{ pg/cm}^2$ 5-FU, der Übergang gelb nach rot (75. Perzentil) bei $48,3 \text{ pg/cm}^2$ 5-FU. Die Wischprobenergebnisse der Apotheke wurden entsprechend den veröffentlichten Empfehlungen für Zytostatika-Kontaminationen mit 5-Fluorouracil in Apotheken [40] eingefärbt (Übergänge: $5,0 \text{ pg/cm}^2$ / $30,0 \text{ pg/cm}^2$) (vgl. Methodenteil).

In der Tagesklinik (Tabelle 31) war an allen drei Probenahmetagen die Arbeitsfläche des Vorbereitungsplatzes nahezu frei von 5-Fluorouracil. Dort wurden die bereits mit Koppelsystem versehenen Zubereitungen aus der Einschweißfolie ausgepackt. Die Infusionspumpe, die Tür des Schrankes, in dem der Abfallbehälter steht, und die Armlehnen der Therapiestühle zeigten niedrige Belastungen, die in ähnlichem Ausmaß an allen drei Tagen nachzuweisen waren. Hohe Kontaminationen konnten am Fußboden vor dem Vorbereitungsplatz/Zytostatikaabfall, am Infusionsständer und am Fußboden des Therapieplatzes nachgewiesen werden. Die Höhe der Belastung des Infusionsständers nahm im Verlauf der Studie ab (von $851,7 \text{ pg/cm}^2$ auf $23,9 \text{ pg/cm}^2$), dagegen waren an beiden Stellen am Fußboden Zunahmen der Belastung zu verzeichnen.

Tabelle 31: Wischprobenergebnisse der onkologischen Tagesklinik

Probenahmeort	Flächenbelastung 5-FU (pg/cm ²)		
	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Arbeitsfläche Vorbereitung	1,1	< LOD	< LOD
Fußboden Vorbereitungsplatz = Fußboden vor Zytostatikabfall	172,4	226,4	836,8
Infusionsständer	851,7	88,2	23,9
Infusionspumpe	6,1	5,0	6,5
Fußboden Therapieplatz	84,2	194,9	391,8
Armlehnen von Therapiestühlen	6,1	0,9	5,0
Zytostatikaabfall Tür + Griff	3,1	0,6	4,9
Arbeitsfläche Schreibtisch	1,9	29,4	9,3

geringe Flächenkontaminationen (grün): < 8,1 pg/cm² 5-FU, mittlere Flächenkontaminationen (gelb): 8,1 pg/cm² bis 48,3 pg/cm² 5-FU, hohe Flächenbelastungen (rot): >48,3 pg/cm² 5-FU (vgl. Tabelle 18)

In der onkologischen Praxis (Tabelle 32) konnten während der drei Studientage die geringsten Flächenkontaminationen auf der Arbeitsfläche des Vorbereitungsplatzes und auf den Armlehnen der Therapiestühle gemessen werden (Maximum: 9,3 pg/cm²). Alle anderen beprobten Flächen und Gegenstände wiesen teils hohe Kontaminationen mit 5-Fluorouracil auf. Es waren täglich neue Freisetzungen von 5-Fluorouracil zu verzeichnen. Besonders deutlich zeigte sich dies auf dem Fußboden des Vorbereitungsplatzes, der Infusionsstange und der Infusionspumpe. Am Deckel des Abfallbehälters und auf der Arbeitsfläche ohne Zytostatika-Umgang war ein stetiger Anstieg der Flächenbelastungen zu erkennen. Am dritten Tag fand insgesamt eine Zunahme der Kontaminationen statt.

Tabelle 32: Wischprobenergebnisse der onkologischen Praxis

Probenahmeort	Flächenbelastung 5-FU (pg/cm ²)		
	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Arbeitsfläche Vorbereitung	3,6	< LOD	4,8
Fußboden Vorbereitungsplatz	63,6	170,6	116,2
Infusionsstange	207,0	21,0	618,7
Infusionspumpe	10,3	6,3	555,1
Fußboden Therapieplatz	14,9	16,8	23,6
3 Armlehnen von zwei Therapiestühlen	9,3	5,0	5,4
Zytostatikaabfall Deckel	8,3	41,1	43,8
Arbeitsfläche ohne Zytostatika	47,1	85,8	161,4

geringe Flächenkontaminationen (grün): < 8,1 pg/cm² 5-FU, mittlere Flächenkontaminationen (gelb): 8,1 pg/cm² bis 48,3 pg/cm² 5-FU, hohe Flächenbelastungen (rot): >48,3 pg/cm² 5-FU (vgl. Tabelle 18)

In der Apotheke lagen - mit Ausnahme einer Probe - alle Flächenkontaminationen im gering belasteten Bereich, viele sogar unterhalb der Nachweisgrenze (Tabelle 33).

Tabelle 33: Wischprobenergebnisse der Apotheke

Probenahmeort	Flächenbelastung 5-FU (pg/cm ²)		
	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Arbeitsfläche Vorbereitung	1,6	< LOD	< LOD
Arbeitsfläche unter LAF	< LOD	36,4	< LOD
Fußboden vor LAF	1,1	2,2	0,3
Arbeitsfläche Nachbereitung	< LOD	< LOD	< LOD
Einschweißgerät	2,7	2,7	0,7
Tür Materialschleuse + Griff	< LOD	< LOD	< LOD
Zytostatikaabfall (Pacto-Safe)	3,0	2,9	< LOD
Arbeitsfläche Büro	0,8	< LOD	< LOD

geringe Flächenkontaminationen (grün): < 5,0 pg/cm² 5-FU, mittlere Flächenkontaminationen (gelb): 5,0 pg/cm² bis 30,0 pg/cm² 5-FU, hohe Flächenbelastungen (rot): >30,0 pg/cm² 5-FU (vgl. Schierl et al.[40])

Es waren insgesamt keine Auffälligkeiten bzw. große Veränderungen in der Höhe der Belastungen zu erkennen. Lediglich eine Probe von der Arbeitsfläche der Sicherheitswerkbank wies eine Belastung von 36,4 pg/cm² auf. Keine Rückstände mit 5-Fluorouracil konnten auf der Arbeitsfläche des Nachbereitungsplatzes detektiert werden, auf der die Zubereitungen mit den Anforderungen verglichen und für den Transport vorbereitet wurden. Auch auf der Tür und am Türgriff der Materialschleuse zeigten sich keine nachweisbaren 5-Fluorouracil--Spuren. Geringe Belastungen waren auf dem Einschweißgerät, dem Abfallbehälter und auf dem Fußboden vor der Sicherheitswerkbank zu verzeichnen.

Beim Vergleich der Ergebnisse aus den drei Einrichtungen konnten in der onkologischen Praxis und Tagesklinik häufigere und auch höhere Belastungen als in der Apotheke nachgewiesen werden. Es waren 91,9 % bzw. 95,8 % der Wischproben aus der Tagesklinik und Praxis positiv, lediglich 45,8 % der Ergebnisse aus der Apotheke lagen oberhalb der Nachweisgrenze (Tabelle 34). Die höchste Einzelbelastung in der Apotheke betrug 36,4 pg/cm², die der Tagesklinik und Praxis lagen mit 851,7 pg/cm² und 618,7 pg/cm² etwa um den Faktor 20 höher. Bei Auswertung der Ergebnisse analog dem in Abschnitt 3.1.5 dargestellten Vorgehen, lagen 95,8 % der Flächenkontamination in der Apotheke im gering belasteten (grünen) Bereich, eine einzige wies eine hohe Belastung auf. Dahingegen waren in der Praxis nur 33,3 % der beprobten Flächen gering belastet, 29,2 % lagen im hoch kontaminierten Bereich. In der Tagesklinik konnten bei 33,3 % der Flächen hohe Belastungen (> 48,3 pg/cm²) detektiert werden.

Tabelle 34: Zusammenfassung der Wischprobenergebnisse

	Tagesklinik (Verabreichung)	Praxis (Verabreichung)	Apotheke (Zubereitung)
Anzahl verabreichte Zubereitungen mit 5-FU	16	39	68
positive Wischproben (%) (Nachweisgrenze : 0,2 ng 5-FU/Probe)	91,9	95,8	45,8
Flächenkontaminationen: Median/ Maximum (pg/cm²)	6,3 / 851,7	22,3 / 618,7	< LOD / 36,4
Anteil Wischproben mit geringer/ mittlerer/ hoher Belastung (%)	58,3 / 8,3 / 33,3	33,3 / 37,5 / 29,2	95,8 / - / 4,2

4.4.2 Urinproben

Die Ergebnisse der Untersuchung der Urinproben auf α -Fluoro- β -Alanin (FBAL), den Ausscheidungsmetaboliten von 5-Fluorouracil, sind in Tabelle 35 dargestellt.

Tabelle 35: Ergebnisse der Untersuchung der Urinproben auf FBAL je Einrichtung

Einrichtung	Anzahl Beschäftigte mit pos. Urinen / Anzahl Beschäftigte insg.	% pos. Urine (n Urine)	FBAL-Konzentrationsbereich ($\mu\text{g/l}$)
Tagesklinik	3 / 3	16,7 (36)	0,50-1,21
Praxis	3 / 4	10 (40)	0,50-1,57
Apotheke	7 / 8	21,7 (106)	0,52-6,54

Insgesamt wurden 182 Urinproben von 15 Studienteilnehmern gesammelt und analysiert. FBAL war in 33 Proben von 13 Beschäftigten nachweisbar. Somit war mindestens eine Probe von 87 % der untersuchten Personen positiv. Bei den Beschäftigten der Apotheke konnten die häufigsten und höchsten Belastungen nachgewiesen werden: 21,7 % der Proben enthielten FBAL in einer Konzentration von 0,52 - 6,54 $\mu\text{g/l}$. Sechs der 36 Urinproben aus der Tagesklinik (16,7 %) und 10 % der Proben aus der Praxis waren positiv. Die Metabolit-Konzentrationen lagen zwischen 0,50 und 1,21 $\mu\text{g/l}$ bei den Urinproben aus der Tagesklinik und zwischen 0,50 und 1,57 $\mu\text{g/l}$ bei den Proben von den Beschäftigten der onkologischen Praxis. Es waren sowohl positive Urine vor Arbeitsbeginn (n=6), während der Arbeit (n=13) als auch nach Arbeitsende (n=12) nachweisbar. Selten waren zwei aufeinanderfolgende Urine einer Person positiv.

Bei Betrachtung der Ergebnisse der einzelnen Beschäftigten unter Berücksichtigung deren Angaben im Fragebogen ergaben sich folgende Auffälligkeiten:

- Bei einer Krankenschwester der Tagesklinik, die nur in die Patientenbetreuung eingebunden war und keine Zytostatika verabreichte, konnte FBAL in insgesamt drei der zehn Urine an zwei Studientagen nachgewiesen werden.
- Drei der vier Beschäftigten der onkologischen Praxis führten teils Tätigkeiten mit Zytostatika ohne Schutzhandschuhe durch (z.B. Konnektieren und Diskonnektieren des Infusionssystems). Bei einer Krankenschwester waren keine der abgegebenen Proben positiv, bei den beiden anderen konnten eine bzw. zwei positive Urine nachgewiesen werden.
- Drei Beschäftigten der Apotheke hatten FBAL im Urin, obwohl diese an den entsprechenden Tagen nur Tätigkeiten außerhalb des Zubereitungsraums - ohne bewussten Kontakt mit Zytostatika - durchgeführt hatten.
- In der Apotheke stammten neun der insgesamt 23 positiven Proben von einer Person. Die restlichen 14 verteilten sich auf sechs der sieben weiteren Beschäftigten.

4.4.3 Korrelationsuntersuchungen

Es zeigte sich insgesamt kein Zusammenhang zwischen den Flächenkontaminationen der Arbeitsplätze mit 5-Fluorouracil und der Anzahl bzw. der Höhe der Belastungen der Beschäftigten mit FBAL. Die häufigsten und höchsten Mengen an FBAL in den Urinproben waren in den Proben aus der Apotheke zu verzeichnen, hier wurden jedoch die geringsten Flächenbelastungen nachgewiesen. Auch war bei den einzelnen Beschäftigten keine Korrelation zwischen der Dauer der Tätigkeiten mit Zytostatika bzw. der Anzahl zubereiteter oder verabreichter 5-Fluorouracil-Infusionen/-Injektionen und der Anzahl positiver Urinproben zu erkennen.

5 Diskussion

5.1 WIPON-Studie

Mit vorliegender Studie sind erste umfassende Daten über die aktuellen Arbeitsweisen und verwendeten Sicherheitsstandards bei der Verabreichung von Zytostatika in deutschen onkologischen Praxen und Tageskliniken verfügbar. Zusätzlich wurde mittels Wischproben die Umgebungskontamination der Einrichtungen mit Zytostatika erfasst. Die daraus erhaltenen Informationen können zur Diskussion potentieller Kontaminations- und Verschleppungswege, der Effektivität der Schutzmaßnahmen und der Exposition der Beschäftigten herangezogen werden. Als Qualitätskriterium der Studiendaten kann angesehen werden, dass alle onkologischen Praxen und Tageskliniken in Südbayern (n=137) angeschrieben wurden, die als repräsentativ für alle Einrichtungen in Bayern angesehen werden können. Jedoch konnten nur 29,2 % der Einrichtungen für die Teilnahme an der Studie rekrutiert werden. Dies könnte möglicherweise bedeuten, dass die onkologische Einrichtungen, die nicht an der Studie teilnahmen, seltener die Empfehlungen zum sicheren Arbeiten mit Zytostatika implementiert haben, was eine verzerrte Darstellung der Ergebnisse mit sich bringen würde. Dem steht eine hohe Qualität der Wischprobenergebnisse gegenüber, da alle Probennahmen durch dieselbe geschulte Person erfolgten.

5.1.1 Arbeitsweise

Die Arbeitsweisen bei der Verabreichung von Zytostatika in ambulanten onkologischen Einrichtungen wurden in 40 Praxen und Tageskliniken in Südbayern ermittelt. Hierbei sind die Empfehlungen zur sicheren Handhabung von Zytostatika [49, 50, 69, 70] in den allermeisten Einrichtungen nur unvollständig umgesetzt. Defizite waren im Gebrauch technischer Hilfsmittel (z.B. geschlossene Infusionssysteme), in den Arbeitstechniken (z.B. Nachspülen der Infusionsleitung mit Trägerlösung), aber auch in der Verwendung von Schutzmaßnahmen, wie saugfähigen Schutzunterlagen und Tupfern, auszumachen. Beispielsweise verfügten nur 20 % der Studienteilnehmer über definierte Arbeitsbereiche, in denen ausschließlich Tätigkeiten mit Zytostatika stattfinden. Fünfunddreißig Prozent der Teilnehmer mussten die Zytostatika-Infusionen vor Ort mit dem Infusionsbesteck anstecken, und bei der Reinigung verwendeten lediglich 38 % eine separate Reinigungsausrüstung. Auch in der Literatur wurde bereits mehrfach über eine unzureichende Umsetzung der Empfehlungen bei der Handhabung von Zytostatika berichtet [42, 71-74]. Es wurden Missstände wie unregelmäßige Fortbildungen, nicht sachgemäße Reinigung, ungeeignete Reinigungsmittel oder ein Fehlen des Spill-Kits festgestellt.

Ebenso entsprach bei den Studienteilnehmern die Verwendung der persönlichen Schutzausrüstung (Handschuhe, Schutzkittel, Schutzbrille, Mundschutz) häufig nicht den bereits zitierten Empfehlungen. Im Merkblatt M620 der Berufsgenossenschaft [50] werden beim Vorbereiten (sterile) Schutzhandschuhe (möglichst Zytostatika-Handschuhe), Schutzkittel und gegebenenfalls eine Schutzbrille mit Seitenschutz gefordert. Bei der Verabreichung sollten Schutzhandschuhe sowie ein vorn geschlossener Kittel zum Einsatz kommen. Das

Tragen von Untersuchungshandschuhen aus PVC wird nur dann als ausreichend bezeichnet, wenn die Freisetzung von Zytostatika ausgeschlossen werden kann (z.B. durch Verwendung sicherer Verbindungssysteme bzw. durch das Vermeiden von Umsteck-Vorgängen). Vom National Institute for Occupational Safety and Health [69] wird bei der Verabreichung der Zytostatika - und zwar vom Öffnen der Umverpackung, Zusammenbauen des Infusionssystems, bei der Applikation bis hin zur Entsorgung - das Tragen eines doppelten Handschuhpaars, als auch der Einsatz einer Schutzbrille und Schutzbekleidung befürwortet.

Die Beschäftigten von 84 % der Einrichtungen schützen sich immer mit Handschuhen vor Zytostatika-Kontaminationen. Die Angaben variierten dabei in Abhängigkeit der Tätigkeiten zwischen 62,5 % beim Auspacken der Zubereitungen aus der Transportbox und 92,5 % bei der Reinigung und bei der Handhabung von Patienten-Ausscheidungen. Da der dermale Aufnahme von Zytostatika eine wichtige Rolle bei der Exposition der Beschäftigten zukommt [14, 39, 75-77], hängt die aufgenommene Menge neben dem Ausmaß an Flächenkontaminationen im Arbeitsbereich hauptsächlich vom persönlichen Verhalten jedes Einzelnen ab. An erster Stelle steht hierbei die Verwendung von Schutzhandschuhen. Das Risiko einer dermalen Aufnahme dieser Substanzen wird im Bereich der Verabreichung als höher eingeschätzt, da keine so strengen Hygienevorschriften wie bei Zubereitung der Zytostatika gelten [78-80]. Im Vergleich zu den ersten Studien, die sich mit der PSA der Beschäftigten bei der Verabreichung von Zytostatika beschäftigten, ist ein Anstieg sowohl in der Verfügbarkeit als auch in der Verwendung zu verzeichnen. Berichteten Stajici et al. [81] und Valanis et al. [82], dass lediglich 15 % bzw. 42 % der Krankenschwestern Handschuhe getragen haben, so war seit Anfang der 90er Jahre ein deutlicher Anstieg auf 82 bis 91 % zu erkennen [71, 73, 80, 83]. Die Ergebnisse dieser Untersuchung lagen in einer ähnlichen Größenordnung und entsprechen auch den kürzlich veröffentlichten Daten zum Trageverhalten der PSA von Beschäftigten in griechischen Krankenhäusern [74].

Es ist nicht ungewöhnlich, dass Schutzhandschuhe während der Verabreichung mit Zytostatika kontaminiert sind [38, 43, 84, 85]. Kontaminierte Handschuhe stellen eine Gefahr für die Beschäftigten dar, da Zytostatika durch verschiedene Handschuhmaterialien penetrieren können [86-88]. Dies bedeutet, dass Handschuhe nach einer Verunreinigung keinen unbegrenzten Schutz vor einer dermalen Aufnahme bieten. Zudem besteht die Gefahr der Verschleppung dieser Kontaminationen, wenn die Handschuhe nicht regelmäßig gewechselt werden. Zytostatika-Handschuhe aus Latex und Nitril bieten den besten Schutz, dagegen haben PVC-Handschuhe die geringste Schutzwirkung [89]. Martin et al. [83] konnten in einer Studie zeigen, dass bei Krankenschwestern in Tageskliniken und Praxen vermehrt Handschuhe aus PVC zum Einsatz kommen (16 %). Als Gründe für diese Entwicklung brachte er einerseits die geringeren Kosten für PVC-Handschuhe an, andererseits stellen Handschuhe aus PVC eine Alternative zu Latexhandschuhen dar, die aufgrund ihres allergisierenden Potentials häufig gemieden werden.

Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass spezielle Zytostatika-Handschuhe bei der Verabreichung von Zytostatika nur selten Verwendung finden. Je nach Tätigkeit lag der maximale Anteil bei 7,5 % - nämlich beim Vorbereiten der Zytostatika und bei der Applikation von Bolusinjektionen. Das heißt, dass Zytostatika-Handschuhe im Vergleich zu den in der Literatur veröffentlichten Angaben deutlich seltener zum Einsatz kommen. Der Anteil lag dort zwischen 44 % und 91 % [71, 74, 83, 90]. Folglich wurden von den Studienteilnehmern fast ausschließlich medizinische Einmalhandschuhe getragen. Da das Material der Untersuchungs-Handschuhe im Fragebogen nicht erfasst wurde, kann an dieser Stelle keine Aussage zur Häufigkeit der Verwendung von PVC-Handschuhen getroffen werden. PVC-Handschuhe sind nach den Empfehlungen der BGW [50] bei der Verabreichung nur dann ausreichend, wenn Kontaminationen ausgeschlossen werden können. Es zeigte sich jedoch, dass im Therapieraum großflächige Kontaminationen vorzufinden sind, trotz der Verwendung von entsprechenden technischen Hilfsmitteln und Arbeitsweisen. Bei der Auswahl der Handschuhe sollte deshalb auf eine gute Qualität geachtet werden, Schutzhandschuhe aus Latex und Nitril sind denen aus PVC vorzuziehen. Idealerweise sollten spezielle Zytostatika-Handschuhe zum Einsatz kommen, vor allem bei besonders gefährdenden Tätigkeiten (z.B. Reinigung), um die Exposition der Beschäftigten so gering wie möglich zu halten.

Wie auch in anderen Studien berichtet, fanden weitere Schutzausrüstungen nur vereinzelt Anwendung. Der Anteil der Beschäftigten, die Mundschutz und Schutzbrille verwendeten, lag selten über 10 % [73, 80, 83]. Am häufigsten wurden von den Teilnehmern dieser Studie Schutzkittel und bereichseigene Kleidung getragen. Schutzbrillen und Mundschutz bzw. Atemschutzmasken kamen wenn überhaupt nur während der Zubereitung der Zytostatika oder bei der Entfernung von unbeabsichtigten Freisetzung zum Einsatz.

5.1.2 Wischproben

In den beprobten Einrichtungen konnten umfassende und teils erhebliche Flächenkontaminationen mit Zytostatika nachgewiesen werden. Insgesamt enthielten 60,9 % aller Wischproben nachweisbare Mengen an Zytostatika, wobei die häufigsten Kontaminationen mit 5-Fluorouracil (93,5 %) und den Platin-Zytostatika (Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin) (88,4 %) nachgewiesen werden konnten. Bisher veröffentlichte Wischproben-Studien beschäftigten sich vorwiegend mit der Kontaminationssituation in Apotheken [40, 45-47, 91-93] und auf onkologischen Stationen [30, 41-43, 76, 77, 94]. Bei letzteren wurde vorwiegend den pflegerischen Tätigkeiten die Hauptaufmerksamkeit geschenkt (Umgang mit Urin, Waschen der Patienten, Wechseln der Bettwäsche, etc.). Nur wenige Studien berücksichtigten ambulante Einrichtungen - alle Untersuchungsergebnisse wurden hierbei in Tageskliniken gewonnen [31, 35, 53, 58, 92]. Bisher existieren keine Daten zu Flächenkontaminationen in niedergelassenen Praxen. Somit stellen die Ergebnisse dieser Studie die ersten dieser Art dar.

Die Arbeiten von Sugiura et al. [35] und McDevitt et al. [53] konnten nur niedrige Flächenkontaminationen mit Cyclophosphamid in Tageskliniken nachweisen: 13 der 38 Proben waren positiv, die maximale Kontaminationen lagen bei 100 pg/cm² bzw. in 14 % der Proben waren zwischen 5-17 pg/cm² Cyclophosphamid nachweisbar. Diese Werte lagen im Vergleich mit den Ergebnissen für Cyclophosphamid in dieser Untersuchung niedriger (54 % positive Proben, Konzentrationsbereich: < LOD bis 2.017 pg/cm²). Von höheren Zytostatika-Belastungen in onkologischen Tageskliniken berichteten Hedmer et al. [92]. Alle Proben von den Fußböden enthielten Spuren von Cyclophosphamid und Ifosfamid, wobei die geometrischen Mittel dieser Flächenkontaminationen in Abhängigkeit vom Wischort für Cyclophosphamid zwischen 34 und 2.000 pg/cm² und für Ifosfamid zwischen 2,6 und 360 pg/cm² lagen. Mindestens 86 % der Proben für Cyclophosphamid von Arbeitsflächen und anderen Beprobungspunkten waren positiv (Bereich: < LOD - 8,9 pg/cm²), der Anteil für Ifosfamid lag zwischen 29 und 71 % (< LOD – 92 pg/cm²). Auch in der Untersuchung von Fransmann et al. [31] zeigten sich teils erhebliche Kontaminationen. 79,5 % der im Jahr 1997 gewonnenen Proben aus Tageskliniken enthielten nachweisbare Mengen an Cyclophosphamid, drei Jahre später waren noch 46 % der Proben positiv. Die höchsten Belastungen konnten am Fußboden neben den Patientenbetten (Maximum: 2.230 pg/cm²) und am Infusionsständer (Maximum: 1.670 pg/cm²) nachgewiesen werden.

Vier dieser Studien verwendeten Cyclophosphamid als einzigen Marker in der Untersuchung der Arbeitsbereiche auf Flächenkontaminationen, lediglich Hedmer et al. [92] analysierten die Wischproben zusätzlich noch auf Rückstände von Ifosfamid. Cyclophosphamid gehört in Deutschland zu den am häufigsten in der ambulanten Tumorthherapie eingesetzten Zytostatika. In einem Ranking der am häufigsten verordneten Zytostatika-Rezepturen in der ambulant-ärztlichen Versorgung belegt Cyclophosphamid den vierten Platz hinter 5-Fluorouracil, Gemcitabin und Paclitaxel [59]. Ifosfamid spielt nur eine untergeordnete Rolle (Rang 29). Die in unserer Studie nachgewiesenen Flächenkontaminationen mit Cyclophosphamid sind vergleichbar mit den von Fransman et al. im Jahr 2000 gefundenen Belastungen [31].

Jedoch konnten in dieser Studie höhere und umfassendere Flächenbelastungen mit 5-Fluorouracil, Platin und Gemcitabin detektiert werden (vgl. Tabelle 17). Jeweils 25 % der beprobten Flächen für 5-Fluorouracil waren mit mindestens 48,3 pg/cm², für Gemcitabin mit mindestens 12,5 pg/cm² und für Platin mit mindestens 10,3 pg/cm² belastet - das 75. Perzentil für Cyclophosphamid lag nur bei 4,5 pg/cm². Auch überstiegen die Maximalbelastungen von 5-Fluorouracil und Gemcitabin die von Cyclophosphamid um ein Vielfaches.

Die höchste Einzelbelastung wurde mit 750.000 pg/cm² Gemcitabin im Zubereitungsraum auf der Arbeitsfläche einer Berner Box nachgewiesen. Studien in Apotheken zeigten, dass eine Freisetzung während der Zubereitung nicht gänzlich zu vermeiden ist [34, 35, 42, 54, 62, 95-97]. Folglich ist ein exaktes Arbeiten unter einer geeigneten Sicherheitswerkbank unbedingt notwendig, um eventuell vorherrschende Kontaminationen nicht zu verschleppen. Neben Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitsgesichtspunkten bietet die zentrale Zubereitung von Zytostatika in spezialisierten Apotheken eine größere Arbeitssicherheit durch den Einsatz besonders geschulter Mitarbeiter und der Gewährleistung eines hohen technischen Standards. Sieben Einrichtungen gaben im Fragebogen an, Zytostatika selbst zuzubereiten, wobei drei davon Zytostatika und/oder monoklonale Antikörper auf offener Arbeitsfläche handhabten. Möglicherweise damit einhergehende Belastungen der umliegenden Arbeitsbereiche konnten in dieser Studie nicht erfasst werden, da entweder in diesen Einrichtungen keine Wischproben genommen wurden oder die entsprechenden Substanzen analytisch nicht nachgewiesen werden können (z.B. monoklonale Antikörper).

Bei der Verabreichung der Zytostatika zeigten sich die höchsten Einzelbelastungen an Behältnissen zur Entsorgung der Abfälle und auf dem Fußboden der Therapieräume. Sechs der 20 höchsten Werte wurden am Deckel des Abfallbehälters nachgewiesen, zwei weitere stammten vom Fußboden davor. Eine mögliche Erklärung für diese Belastungen sind Substanzfreisetzungen aus den Infusionssystemen in Form von winzigen Tröpfchen, wenn diese als Müll in den Behälter gegeben werden. Auch könnten die Zytostatika-Rückstände durch Anfassen des Deckels mit kontaminierten Handschuhen herrühren. Wischproben vom Fußboden der Therapieräume - vor allem in unmittelbarer Umgebung der Therapieplätze - wiesen teilweise erhebliche Flächenkontaminationen auf (Maximum: 14.556 pg/cm² 5-FU). Auch zuvor veröffentlichte Studien berichteten über hohe Kontaminationen auf den Fußböden der Patientenzimmer. Maydl et al. [41] konnten auf onkologischen Stationen ohne eigene Zubereitung die höchsten Belastungen für Ifosfamid und 5-Fluorouracil am Fußboden der Patientenzimmer nachweisen (IF: Max: 410 pg/cm²/5-FU: Max: 17.300 pg/cm²). Auch Fransman et al. [31] berichteten, dass die häufigsten und höchsten Flächenbelastungen in unmittelbarer Umgebung des Patienten vorzufinden waren, wobei die am höchsten kontaminierte Probe vom Fußboden neben einem Patientenbett genommen wurde (2.230 pg/cm² CP). Die Kontamination der Fußböden an den Therapieplätzen kann beispielsweise durch Substanzfreisetzungen während der Applikation erfolgen. Unzureichende Arbeitsweisen, wie Umsteckvorgänge während der Applikation oder Unsicherheiten bei der Verabreichung durch nicht ausreichend ausgebildetes und geschultes Personal, können das Risiko für Substanzfreisetzungen erhöhen. Aber auch Stress und Überbelastung der Beschäftigten und damit

einhergehende Unachtsamkeiten oder Nebenwirkungen der Therapie (Erbrechen, allergische Reaktionen), die ein schnelles Handeln der Beschäftigten fordern, können sich negativ auf die Belastungssituation auswirken. Darüberhinaus konnten Kromhout et al. [77] mittels einer Fluoreszenzuntersuchung zeigen, dass von einer typischen Zytostatika-Infusion der Konzentration 20 g/l durchschnittlich 0,5-250 µg der Substanz freigesetzt werden. Die tatsächlich freigesetzte Menge hing vom verwendeten Infusionssystem ab. Zwischen den vier untersuchten Systemen war ein bis zu 40facher Unterschied zu erkennen. Die daraus resultierenden Kontaminationen befanden sich vorwiegend am Infusionssystem. Dies spricht dafür, dass Verschleppungen über die Handschuhe eine bedeutende Rolle spielen - gerade dann, wenn diese nicht regelmäßig gewechselt werden.

Eine bedeutende Kontaminationsquelle stellt auch der Patient bzw. dessen Ausscheidungen dar. Dies folgerten verschiedene Autoren aus ihren Untersuchungsergebnissen [31, 58, 90, 92], da vor allem Oberflächen in unmittelbarer Umgebung der Patienten (z.B. Infusionsständer, Nachttisch, Fußböden) aber auch Urinale, Bettpfannen, Handtücher und Bettlaken häufige und hohe Belastungen aufwiesen. Neben den Belastungen der Infusionsständer, die durch das Anfassen während Toilettengängen der Patienten herrühren könnten, sind vor allem die Kontaminationen auf den Fußböden der Toiletten auf Patientenausscheidungen zurückzuführen. So konnten in 98 % der Wischproben von Toilettenfußböden Zytostatika-Rückstände nachgewiesen werden. Das 75. Perzentile der Flächenbelastungen lag für 5-Fluorouracil bei 66,6 pg/cm², für Platin sogar bei 192 pg/cm². Dies veranschaulicht die durchschnittlich hohen Belastungen dieser Bereiche (vgl. Tabelle 24). Diese Kontaminationen können durch Verspritzen von Urin während der Toilettenbenutzung oder durch Aerosolbildung während des Spülvorgangs herrühren [90, 92]. Auch das „Kontaminationsmuster“ der Armlehnen der Therapiestühle spricht für Rückstände, die auf Ausscheidungen durch den Schweiß der Patienten zurückzuführen sind. Im Allgemeinen sind hier eher geringe Belastungen vorzufinden, durchschnittlich waren die höchsten Kontaminationen mit Cyclophosphamid nachzuweisen (50. Perz.: 2,4 pg/cm², 75. Perz.: 9,1 pg/cm²). Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum, das nachweislich über den Schweiß der Patienten ausgeschieden wird [58]. Cyclophosphamid-Rückstände spielen dahingegen an anderen Beprobungspunkten, im Vergleich zu 5-Fluorouracil, Platin oder auch Gemcitabin, nur eine untergeordnete Rolle.

Da Patientenausscheidungen ebenfalls zur Kontamination des Arbeitsbereichs beitragen, bedeutet dies, dass Kontaminationen bei der Verabreichung - trotz sorgfältiger Arbeitsweise und Anwendung technischer Hilfsmittel - nicht gänzlich zu vermeiden sind. Aber erst das Wissen um diese Verunreinigungen kann die Beschäftigten vor einer Exposition und Verschleppung der Belastungen in andere Arbeitsbereiche schützen. Von besonderer Bedeutung ist deshalb eine separate Reinigungsausrüstung für die Reinigung der Toiletten, die in vielen Einrichtungen häufig nicht vorhanden ist. Saugfähige Schutzunterlagen können Therapiestühle vor Kontaminationen schützen.

Die Wahrscheinlichkeit einer Exposition der Beschäftigten hängt maßgeblich auch vom Ort der Kontamination ab: So sind Kontaminationen auf Fußböden unter dem Gesichtspunkt

einer möglichen Aufnahme in den Körper der Beschäftigten als relativ unkritisch anzusehen, da normalerweise kein direkter Hautkontakt mit Fußböden besteht. Dahingegen ist die Gefahr der Exposition ausgehend von Infusionsständern, -pumpen, Therapiestühlen und Arbeitsflächen deutlich größer, vor allem dann, wenn Flächen unspezifisch genutzt oder Gegenstände auch ohne Handschuhe angefasst werden.

Ein Ergebnis dieser Studie war, dass die Praxen nicht nur häufiger, sondern auch deutlich höher mit Zytostatika belastet waren. 65,9 % der in Praxen genommenen Proben enthielten nachweisbare Mengen an Zytostatika, jedoch nur 55,9 % der Proben aus Tageskliniken. Auch bei Gegenüberstellung der 50. und 75. Perzentile der Flächenkontaminationen waren in den Praxen meist höhere Werte zu verzeichnen. Besonders deutlich trat dies bei 5-Fluorouracil, Gemcitabin und Paclitaxel in Erscheinung (vgl. Tabelle 25). Eine naheliegende Erklärung ist, dass in den Praxen im Schnitt deutlich mehr Zubereitungen verabreicht wurden als in den Tageskliniken (70,3 vs. 50,1 Zubereitungen/Woche). Insgesamt zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl applizierter Zubereitungen und der Häufigkeit bzw. der Höhe an Flächenbelastungen (vgl. Abschnitt 4.3.5.1). Dies lässt darauf schließen, dass die Anzahl applizierter Infusionen nicht bzw. nicht als alleiniger Faktor für die Entstehung der Kontaminationen angesehen werden kann. Bei den Praxen scheint die Anzahl verabreichter Zubereitungen wohl eine gewisse Rolle zu spielen (vgl. Abbildung 47). Beim Betrachten der Kontaminationsniveaus der Wischprobenergebnisse in Abhängigkeit der Anzahl verabreichter Zytostatika-Zubereitungen zeigte sich, dass tendenziell mehr hoch belastete Wischproben vorzufinden waren, wenn eine größere Anzahl an Zytostatika-Infusionen verabreicht wurde. Dieser Trend ist jedoch nicht mehr zu erkennen, wenn neben den hoch belasteten auch noch die mit mittlerer Belastung berücksichtigt werden. Dies spricht dafür, dass noch weitere Faktoren die Entstehung der Kontaminationen beeinflussen (z.B. Arbeitsweise, Stress, Patientenausscheidungen).

Bei den Tageskliniken kann keine Zunahme der Kontaminationshöhe mit steigender Applikationszahl beobachtet werden. Es ist das Gegenteil der Fall, bei steigenden Verabreichungszahlen sind eher geringere Flächenbelastungen vorzufinden. Dies lässt vermuten, dass eine größere Anzahl an verabreichten Zytostatika-Infusionen - und damit mehr Arbeitsroutine und Erfahrung im Umgang mit den Zubereitungen - weniger Fehler und damit weniger Substanz-Freisetzen bedeuten. Diese Hypothese kann dadurch gestützt werden, dass in den Tageskliniken häufiger entsprechend den Empfehlungen zum sicheren Umgang mit Zytostatika gearbeitet wird. Es werden öfter geschlossene Infusionssysteme, Einmalartikel bei der Reinigung und saugfähige Schutzunterlagen eingesetzt. Zudem werden die Infusionsleitungen nach der Applikation häufiger mit Trägerlösung gespült. Dass die Verwendung geschlossener Infusionssysteme sich statistisch signifikant vorteilhaft auf die Kontaminationssituation auswirkt, war ein Ergebnis der Korrelationsuntersuchung zwischen der Arbeitsweise und den Wischprobenergebnissen (vgl. Abschnitt 4.3.5.3). Da im Fragebogen keine detaillierten Angaben über die Mitarbeiter abgefragt wurden, kann über weitere Faktoren, die diese Unterschiede in der Belastungssituation der Praxen und Tageskliniken ausmachen, nur spekuliert werden. Sicherlich trägt jedoch eine

entsprechende Weiterbildung im Fachbereich Onkologie, Berufserfahrung sowie eine sorgfältige und gewissenhafte Arbeitsweise jedes Einzelnen zu einer kontaminationsarmen Arbeitsumgebung bei.

Bei Auswertung der Wischprobenergebnisse nach den einzelnen Fachgebieten (Hämato-Onkologie, Gynäkologie und Gastroenterologie) sind besonders die geringen Flächenbelastungen der gynäkologischen Einrichtungen mit 5-Fluorouracil aufgefallen. Das 50. und 75. Perzentil der Flächenbelastung ($0,89 \text{ pg/cm}^2/1,88 \text{ pg/cm}^2$) lag deutlich unterhalb denen der hämato-onkologischen ($14,1 \text{ pg/cm}^2/72,1 \text{ pg/cm}^2$) und gastroenterologischen ($5,5 \text{ pg/cm}^2/23,4 \text{ pg/cm}^2$) Einrichtungen. Dies liegt wohl darin begründet, dass 5-Fluorouracil in den gynäkologischen Einrichtungen lediglich 6,7 % aller verabreichten Zubereitungen ausmachen (vgl. Hämato-Onkologie: 26,8 %, Gastroenterologie: 42,2 %). Auch war die Menge an 5-Fluorouracil je Zubereitung mit durchschnittlich 900 mg pro Zubereitung um etwa 1.000 mg niedriger, als in den beiden anderen Fachrichtungen (vgl. Tabelle 16). Ein weiterer Unterschied liegt in der Applikationsart des 5-Fluorouracil: In der Gynäkologie wird 5-Fluorouracil praktisch ausschließlich als Infusion verabreicht, dahingegen erfolgt die Applikation in gastroenterologischen Indikationen vorwiegend in Form von Bolusinjektionen und Ein- bzw. Mehrtagespumpen.

Für die höheren Flächenkontaminationen mit Platin, Cyclophosphamid und Paclitaxel in den gynäkologischen Einrichtungen konnten keine schlüssigen Erklärungen gefunden werden. Zwar wurden alle drei Substanzen anteilmäßig häufiger in der Gynäkologie eingesetzt, durch die geringere Anzahl applizierter Zubereitungen pro Woche (Gynäkologie: 28,9 vs. Hämato-Onkologie 101,9 Zubereitungen), wurden - absolut gesehen - jedoch mehr Zubereitungen dieser Substanzen in der Hämato-Onkologie verabreicht.

Es konnte eine einzige positive Probe für Ifosfamid am Infusionsständer einer gynäkologischen Einrichtung detektiert werden ($2,7 \text{ pg/cm}^2$), obwohl Ifosfamid in keiner der Einrichtungen aus diesem Fachgebiet im Jahr 2009 zum Einsatz kam. Zusätzlich gab der entsprechende Studienteilnehmer die Auskunft, dass auch danach kein Ifosfamid verabreicht wurde. Da diese Wischprobe aus einer Tagesklinik stammte, ist es wahrscheinlich, dass der Infusionsständer zuvor auf einer anderen Station/Tagesklinik im Einsatz war, dort kontaminiert wurde und diese Belastung durch eine unzureichende Reinigung bis zum Zeitpunkt der Probennahme am Material anhaftete. Verschieden Studien bestätigten, dass Ifosfamid auch nach langer Zeit noch nachgewiesen werden kann [40, 98].

5.1.3 Korrelationsuntersuchungen

Um Hinweise auf Kontaminationsquellen und Verschleppungspfade zu erhalten, aus denen Empfehlungen zur Optimierung des Schutzes der Beschäftigten beim Umgang mit Zytostatika abgeleitet werden können, wurde untersucht, ob Zusammenhänge zwischen Arbeitsmustern und Kontaminationen auf definierten Flächen zu erkennen sind. Dass diese Methode bereits erfolgreich Anwendung fand, demonstriert folgendes Beispiel: Mittels Wischproben konnte gezeigt werden, dass Flächen in Apotheken, auf denen Zytostatika-Vials gelagert und gehandhabt werden (z.B. Lagerregale, Vorbereitungsplatz) und auch der Fußboden vor der Sicherheitswerkbank, teils erhebliche Flächenbelastungen mit Zytostatika aufwiesen. Der Nachweis, dass die von den Herstellern gelieferten Zytostatika-Vials zum Teil hohe Außenkontaminationen aufweisen [44, 97, 99-102], brachte eine Erklärung für diese Kontaminationen: Mit diesem Wissen und gezielten Änderungen in der Arbeitsweise, wie beispielsweise der Ausdehnung geltender Sicherheitsmaßnahmen auf den Bereich der Warenannahme, Reinigung der Primärverpackung, um durch abtropfende Desinfektionslösung vom Vial eine Kontamination des Fußbodens zu vermeiden, und die Verwendung von Zytostatika-Vials mit zusätzlicher Schutzverpackung (z.B. Container, Schrumpffolie), konnte dieses Problem weitestgehend in den Griff bekommen werden. Weitere Studien – hauptsächlich in Apotheken durchgeführt - zeigten, dass bestimmte Arbeitsschritte mit einem geringen Kontaminationsrisiko einhergehen. Die Verwendung eines geschlossenen Systems bei der Zubereitung [98, 103-106], Wischdesinfektion der Vials statt Sprühdesinfektion [102], aber auch Einflüsse wie Personalschulung und -training oder das Bewusstsein der Beschäftigten um die Gefahren dieser Substanzgruppe [42, 107] wurden angeführt, dass sie zur Senkung der Flächenbelastungen beigetragen haben. Fransman et al. [31], die eine entsprechende Untersuchung auf onkologischen Stationen und Tageskliniken durchgeführt haben, führten die Senkung der Flächenkontaminationen auf die Einführung detaillierter Arbeitsanweisungen und die Umsetzung von Regularien zurück. Auch die Nutzung von Luer-Lock-Anschlüssen, das Befüllen der Infusionsleitung mit Trägerlösung und eine wachsende Aufmerksamkeit der Schwestern beim Umgang mit diesen Substanzen, sollen zur Reduktion der Belastungen beigetragen haben.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, dass der Bereich der Vorbereitung signifikant seltener Zytostatika-Rückstände aufwies, wenn die Zubereitungen mit konnektiertem Infusionsbesteck bzw. Koppelsystem aus der Apotheke angeliefert wurden und damit auf das Anstechen der Infusionen in der Praxis/Tagesklinik verzichtet werden konnte. Es wurden jedoch auch Kontaminationen auf Arbeitsflächen von Studienteilnehmern nachgewiesen, die die Zytostatika applikationsfertig aus der Apotheke erhielten. Dies zeigt, dass in diesem Bereich auch Verschleppungen der Zytostatika eine Rolle spielen, beispielsweise aus der Apotheke, bei der Reinigung oder über die Handschuhe der Mitarbeiter. Im Therapie- und Entsorgungsbereich waren signifikant seltener Belastungen nachweisbar, wenn die Zytostatika in einem geschlossenen, also verzweigten Infusionssystem, verabreicht wurden und wenn die Infusionsleitungen nach der Applikation mit Trägerlösung nachgespült wurden. Auch konnten in der „Verabreichung“ und „Entsorgung“ seltener Flächenbelastungen

detektiert werden, wenn die Infusionssysteme nach der Applikation auf einem Tablett vom Therapieplatz zum Abfallbehälter transportiert wurden.

Diese vier Vorgehensweisen, die statistisch signifikant seltener Flächenkontaminationen mit sich brachten, entsprechen den Empfehlungen zum sicheren Umgang mit Zytostatika [49, 50]. Weitere statistisch signifikante Korrelationen konnten mit den vorliegenden Daten nicht erhalten werden. Die Verabreichung der Zytostatika stellt ein komplexer Prozess dar. Die nachgewiesenen Zytostatika-Belastungen sind das Ergebnis aus Substanz-Freisetzungen und Verschleppungen. Gerade im Therapieraum können die beprobten Flächen nicht ausschließlich einer Tätigkeit zugeordnet werden, da viele Tätigkeiten, die potentiell Kontaminationsquellen darstellen, an derselben Stelle stattfinden (z.B. Konnektieren, Umsteckvorgänge, Diskonnektieren). Auch der Patient ist eine Freisetzungsquelle. Dies erschwert einen Zusammenhang zwischen einzelnen Arbeitsweisen und den vorhandenen Kontaminationen herzustellen. Weitere Zusammenhänge könnten vermutlich mit einem größeren Untersuchungskollektiv erzielt werden.

Neben der Arbeitsweise hat die Reinigung einen entscheidenden Einfluss auf die Höhe der Kontaminationen: Falls Kontaminationen vorhanden sind, können diese nur durch eine effektive Reinigung entfernt werden. Fußböden und Arbeitsflächen wiesen seltener Kontaminationen auf, wenn eine regelmäßige Reinigung erfolgte. Bei mehrmals täglicher Reinigung waren 50 % der Fußböden bzw. 36 % der Arbeitsflächen kontaminiert, erfolgte die Reinigung nur täglich oder seltener waren in 74 % bzw. 43 % der Wischproben Zytostatika-Rückstände nachweisbar. Bei den Infusionsständern und -pumpen sowie auf den Armlehnen der Therapiestühle war kein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit an Kontaminationen und der Reinigungsfrequenz zu erkennen. In den meisten Studienteilnehmer wurden die Wischproben gegen Ende des Arbeitstages, aber noch vor der Reinigung, genommen. Somit spiegeln die Wischproben-Ergebnisse den Zustand der Flächenkontaminationen nach einem Arbeitstag bzw. seit der letzten Reinigung wider. Streng genommen kann mit diesen Daten daher nicht der Reinigungserfolg in Abhängigkeit der Reinigungsfrequenz beurteilt werden. Für eine entsprechende Untersuchung müsste die Probennahme unmittelbar nach der Reinigung erfolgen. Zudem spielt nicht nur die Reinigungsfrequenz, sondern auch das Reinigungsmittel und die Intensität der Reinigung eine Rolle. Letztere kann kaum objektiv beurteilt werden und hängt sehr stark von der reinigenden Person ab. Die Vielfalt an verwendeten Reinigungs- und Desinfektionsmittel war so groß (vgl. Tabelle 12), dass eine Korrelationsauswertung, mit dem Ziel ein optimales Reinigungsmittel zu identifizieren, nicht sinnvoll war.

Verschiedene Studien zeigten, dass auch nach der Reinigung noch Flächenbelastungen nachweisbar waren [46, 92, 108]. Gerade bei den Kontaminationen auf den Fußböden handelt es sich nicht nur um Zytostatika, die am letzten Arbeitstag freigesetzt wurden [92]. Vor allem PVC-Fußböden haben aufgrund ihrer porösen Struktur ein „Langzeitgedächtnis“. Die Zytostatika setzen sich in den Poren des Fußbodenmaterials fest und werden von dort aus nur langsam frei gewaschen. Dies erklärt auch, warum Wischproben auf Substanzen

positiv getestet werden können, die an den entsprechenden Tagen nicht verwendet wurden [107].

Nur vereinzelt existieren Studien, in denen die Reinigung kontaminierter Flächen oder die Reinigungseffektivität von verschiedenen Reinigungsmitteln untersucht wurde. Davon beschäftigten sich einige Autoren mit der Suche nach dem „universellen Reinigungsmittel“ mit zerstörenden, inaktivierenden und eliminierenden Eigenschaften [109-114]. Unterschiedlichste Reagenzien wurden getestet, die besten degradierenden Wirkungen zeigten Natriumhypochlorit, Fentons Reagenz und Kaliumpermanganat [115]. Aufgrund der Vielzahl in der Tumorthherapie eingesetzten Zytostatika, mit unterschiedlichster chemischer Struktur, ist es praktisch nicht möglich, das beste und effektivste Reagenz für alle Substanzen zu finden. Ein weiterer Nachteil dieser Reagenzien ist, dass beim Degradationsvorgang Produkte mit ebenfalls genotoxischen Eigenschaften entstehen können. Zudem handelt es sich bei all diesen Substanzen um Gefahrstoffe, was bei deren Handhabung berücksichtigt werden muss. Touzin et al. [115] konnten zeigen, dass auch mit einer üblichen Reinigung, bestehend aus 70 % Ethanol und einer 0,05 % Chlorhexidinlösung, 99,3 % der Kontamination nach einer Verschüttung entfernt werden können. Im Vergleich dazu zeigte ein speziell für die Reinigung von Zytostatika-Kontaminationen entwickeltes Reinigungsverfahren (Zwei-Stufen-Reinigung bestehend aus einer zwei prozentigen Natriumhypochloritlösung und einer ein prozentigen Natriumthiosulfatlösung) eine Reinigungseffektivität von 99,8 %. Nach beiden Reinigungen waren jedoch noch Zytostatika-Rückstände auf der Fläche nachweisbar. Diese ließen sich nur schwierig noch weiter entfernen, dass analytisch keine Rückstände mehr nachweisbar waren. Hierbei sahen Touzin et al. einen kleinen Vorteil im Kombinationsreiniger. Die aktuelle Datenlage zur Reinigung von Flächen und Gegenständen mit Zytostatika-Kontaminationen verdeutlicht, dass weitere Studien notwendig sind, in denen Reinigungsmittel, Reinigungsutensilien (z.B. Reinigungstücher) aber auch verschiedene Reinigungstechniken auf unterschiedlichen Oberflächen untersucht und miteinander verglichen werden.

Die Komplexität zwischen Arbeitsweisen und Flächenkontaminationen zeigte sich auch beim Betrachten der Verhältnisse in den einzelnen Einrichtungen. Das Ausmaß der Umsetzung der Sicherheitsstandards und der guten Arbeitsweise war sehr unterschiedlich ausgeprägt - dies spiegelte sich in der Heterogenität der Arbeitsweisen wider. Ebenfalls große Unterschiede waren in den Kontaminationsniveaus der einzelnen Studienteilnehmer auszumachen: Bei einigen Einrichtungen war die Mehrheit der beprobten Flächen nur gering belastet, bei anderen waren viele Flächen stark kontaminiert. Zur Beurteilung, ob ein Zusammenhang zwischen den Arbeitsweisen und der Häufigkeit bzw. der Höhe an Flächenkontaminationen zu erkennen ist, wurden zunächst bedeutende Aspekte der Arbeitsweisen und Sicherheitsstandards ausgewählt, die – laut unserer Einschätzung – entweder unmittelbare Kontaminationsquellen darstellen, Kontaminationen verhindern können oder zu Verschleppungen der bestehenden Kontaminationen beitragen (vgl. Tabelle 34). Es war keine Korrelation zwischen den Arbeitsweisen und der Höhe der Belastungen zu erkennen. Dies bedeutet, dass die Arbeitspraxis keinen Rückschluss auf das

Ausmaß an Flächenkontaminationen in den einzelnen Einrichtungen zulässt. Auch zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Anzahl applizierter Zubereitungen und der Höhe an Flächenkontaminationen in den einzelnen Einrichtungen. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen verschiedener Studien [30, 40, 57, 62]. Daraus kann einerseits gefolgert werden, dass die gehandhabte Anzahl an Zytostatika nicht als wichtigster Faktor für die Entstehung von Kontaminationen angesehen werden kann. Dies bedeutet auch, dass viele Zytostatika verabreicht werden können und es trotzdem möglich ist, dass die Arbeitsumgebung nur geringe Flächenkontaminationen aufweist. Somit zeigt sich, dass weder die berücksichtigten Aspekte in den Arbeitsweisen noch die Anzahl applizierter Zubereitungen eine Vorhersage über das Ausmaß an Kontaminationen zulässt. Die Entstehung der Kontaminationen ist ein komplexes Zusammenspiel verschiedenster Faktoren. Bei der Verabreichung existieren zahlreiche Kontaminationsquellen und Verschleppungsmöglichkeiten. Zudem stellt der Patient durch seine Ausscheidungen über den Urin und die Haut ebenfalls eine Quelle für Substanzfreisetzungen dar. Die Identifizierung der Kontaminationsquelle wird zusätzlich erschwert, da unterschiedliche Tätigkeiten am gleichen Ort stattfinden (z.B. Therapieplatz). Unterschiede in den räumlichen Gegebenheiten, der technischen Ausstattung und der Schutzausrüstung führen zur individuellen Gestaltung des Arbeitsablaufs. Ferner erhöhen kleine Unterschiede in den Arbeitsweisen der einzelnen Mitarbeiter noch zusätzlich die Variabilität. Als Folge ergibt sich, dass jede Einrichtung für sich selbst anhand der Wischprobenergebnisse die Schwachstellen im Arbeitsablauf aufdecken und eliminieren muss. Weil die Anzahl applizierter Zubereitungen nur bedingt beeinflussbar ist, ist die Arbeitsweise insgesamt, inklusiv der zur Verfügung stehenden technischen Hilfsmitteln, und die jedes einzelnen Mitarbeiters die einzige Möglichkeit Einfluss auf die Belastungssituation zu nehmen. Vor allem die Arbeitsweisen der Studienteilnehmer mit höheren Flächenbelastungen sollten neu überdacht und gezielte Verbesserungen im Arbeitsablauf vorgenommen werden.

5.1.4 Grenzwerte und Benchmarking-Systeme

In Deutschland gibt es derzeit für Zytostatika keine arbeitsplatzbezogenen Grenzwerte. Nach der Gefahrstoffverordnung [116] gehört es zu den Grundpflichten eines Arbeitgebers, Gefährdungen der Gesundheit und Sicherheit der Beschäftigten bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen auszuschließen bzw. auf ein Minimum zu reduzieren. Des Weiteren hat bei Substanzen, für die keine Arbeitsplatzgrenzwerte festgelegt sind, eine regelmäßige Prüfung der Wirksamkeit der ergriffenen technischen Schutzmaßnahmen durch geeignete Ermittlungsmethoden zu erfolgen, zu denen auch Arbeitsplatzmessungen gehören können. Wischproben haben sich bewährt, Flächenbelastungen mit Zytostatika nachzuweisen und damit potentielle Expositionsquellen der Beschäftigten aufzudecken. Somit steht eine einfache und schnell durchzuführende Methode zur Verfügung, um die Belastungssituation des Arbeitsplatzes mit Zytostatika zu beurteilen. Für die am häufigsten in der ambulanten Tumorthherapie verwendeten Substanzen stehen etablierte Analysemethoden zur Verfügung, die als Leitsubstanzen im Monitoring verwendet werden können [z.B.60, 61].

Wischproben können zur Senkung der Zytostatika-Kontaminationen beitragen. Bei wiederholter Messung wurde mehrfach über eine Reduktion der Flächenbelastungen im Arbeitsbereich [31, 40, 43, 46, 85, 97], und auch über eine geringere Exposition der Beschäftigten [31, 46, 117-119] berichtet. Dabei erwies sich ein regelmäßiges Monitoring als sinnvoll [46], um Flächenkontaminationen mit Zytostatika in der Arbeitsplatzumgebung zu evaluieren, denn nicht jede Änderung führte automatisch zu einer Verbesserung der Belastungssituation. So wurde von Fallbeispielen berichtet, bei denen eine Reorganisation bzw. Änderungen in der Arbeitsweise höhere Kontaminationen mit sich brachten [47, 102]. Viele verschiedene Faktoren, wie beispielsweise Personalwechsel oder die Einführung neuer technischer Hilfsmittel, können sich auf die Belastungssituation auswirken und müssen deshalb in regelmäßigen Abständen und individuell für jede Einrichtung neu beurteilt werden.

Bei einer zweiten Wischprobennahme bei sechs Studienteilnehmern konnten exemplarisch Verbesserungen der Belastungssituation in 31,8 % der Fälle aufgezeigt werden. 48,1 % verbesserten sich dabei von „gelb nach grün“, 40,8 % von „rot nach gelb“ und 11,1 % sogar von „rot nach grün“. In deutschen Apotheken wurde zwischen der Erst- und Zweitmessung von einer Reduktion der Flächenbelastungen in 82,6-91,5 % der Fälle berichtet [40]. Eine mögliche Erklärungen für den geringeren Anteil an Verbesserungen in den ambulanten Einrichtungen könnten sein, dass die Verabreichung im Vergleich zur Zubereitung der Zytostatika ein nicht so strikt planbarer und strukturierbarer Arbeitsprozess darstellt und dass sich deshalb einzelne Änderungen nicht in so stark auf die Gesamtbelastungssituation auswirken. Zudem stellt der Patient eine „schlecht kontrollierbare Kontaminationsquelle“ dar. Allerdings war bei der Wiederholungsmessung auch an 9,4 % der Plätze eine Verschlechterung eingetreten, dies bestätigt die oben bereits erwähnte Problematik.

Aussagekräftiger als der absolute Messwert ist ein Vergleich der Wischprobenergebnisse mit früheren Messungen bzw. die Einordnung der eigenen Belastungssituation in ein möglichst großes Kollektiv (Benchmarking). Benchmarkingsysteme stellen einen praktikablen Ansatz zur Klassifizierung von Arbeitsplatzkontaminationen dar, mit dem Ziel der Expositionsminimierung. So können Tendenzen abgeschätzt und gegebenenfalls der Erfolg von verbesserten Schutzmaßnahmen bewertet werden. Datengrundlage veröffentlichter Benchmarkingsysteme sind Wischprobenergebnisse aus Apotheken. Die vorgeschlagenen Empfehlungswerte leiten sich dabei von den Perzentilen der Flächenbelastungen ab. Nachfolgend werden zwei Benchmarkingsysteme vorgestellt und mit den Ergebnissen dieser Studie verglichen.

1. Im Rahmen der MEWIP-Studie [57] wurde die Verwendung eines substanz- und ortsunspezifischen Orientierungswerts von 0,1 ng/cm² vorgeschlagen. Der Wert leitet sich vom 90. Perzentil aller in der Studie gesammelten Analyseergebnisse ab.

Legt man diesen Orientierungswert zugrunde, so zeigt sich, dass 60 der 763 Wischprobenergebnisse oberhalb dieses Wertes liegen (8,7 %). Anteilsmäßig weisen 15,7 % der Wischproben für 5-Fluorouracil, 16,4 % für Platin und 8,1 % für Gemcitabin Flächenbelastungen größer 0,1 ng/cm² auf (Tabelle 36).

Tabelle 36: Anteil Wischproben mit Flächenkontaminationen größer 0,1 ng/cm²

Zytostatikum	5-FU	Pt	CP	IF	Gem	MTX	Doc	Pac
Anteil WP mit einer Flächenkontamination größer 0,1 ng/cm ² (%)	15,7	8,1	5,5	-	16,4	1,4	2,7	4,1

2. In einer weiteren Studie [40] wurden Empfehlungswerte für Arbeitsplatzkontaminationen für 5-Fluorouracil und Platin in Form eines Ampelsystems eingeführt. Der untere Empfehlungswert (akzeptabel, Übergang von „grün“ nach „gelb“) entspricht dem Median, der zweite Empfehlungswert (optimierbar, Übergang von „gelb“ nach „rot“) leitet sich vom 75. Perzentil der Flächenkontaminationen ab. Tabelle 37 zeigt den Vergleich mit den Daten dieser Studie.

Tabelle 37: empfohlenen Grenzwerte in Apotheken und Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen

	5-Fluorouracil		Platin	
	Empfehlungswert (pg/cm ²)	% WP-Ergebnisse aus Praxen und Tageskliniken	Empfehlungswert (pg/cm ²)	% WP-Ergebnisse aus Praxen und Tageskliniken
„grün“: Standard gut	< 5	45,1	< 0,6	34,3
„gelb“: Verbesserung möglich	5-30	22,2	0,6-4	30,2
„rot“: Verbesserung dringend erforderlich	> 30	32,7	4	35,5

Es zeigte sich, dass die Flächenkontaminationen mit 5-Fluorouracil und Platin in den ambulanten onkologischen Einrichtungen höher sind als die in Apotheken. 32,7 % der Ergebnisse für 5-Fluorouracil und 35,5 % für Platin lagen im „roten Bereich“. Dahingegen befanden sich nur 45,1 % bzw. 34,3 % im „grünen Bereich“. Die Tätigkeiten in Apotheken und Praxen bzw. Tageskliniken unterscheiden sich grundlegend und sind somit nicht vergleichbar. Zudem muss der Patient bei der Verabreichung ebenfalls als Kontaminationsquelle berücksichtigt werden. Ob Praxen und Tageskliniken. Um Empfehlungswerte für Flächenkontaminationen in ambulanten onkologischen Einrichtungen - analog denen in Apotheken - ableiten zu können, wird jedoch eine größere Datenmenge benötigt. Beim Vergleich beider Benchmarkingsysteme steht beim Ampelsystem [40] der Grundsatz zur Minimierung der Exposition stärker in Vordergrund. Würden Wischproben, ähnlich denen die zur Ableitung dieser Empfehlungswerte geführt haben, befundet werden, wären 50 % zu einer Optimierung der Arbeitsweise aufgefordert. Bei 25% der Proben wäre eine Optimierung möglich, bei den restlichen 25 % wäre eine Verbesserung dringend erforderlich. Bei entsprechender Vorgehensweise nach dem Benchmarkingsystem der MEWIP-Studie [57] erhielten lediglich 10 % die Empfehlung zur Optimierung der Arbeitspraxis. Durch Einfärbung der Wischprobenbefunde nach dem Ampelsystem werden die Einrichtungen dazu motiviert, die Flächenkontaminationen in den „grünen Bereich“ zu senken und damit die Arbeitsplatzsicherheit weiter zu optimieren. Im Vergleich zum substanzunabhängigen Orientierungswert von 100 pg/cm² stellt dies für 5-Fluorouracil eine mindestens 25fach kleinere Belastung, für Platin sogar eine um den Faktor 167 geringere Umgebungskontamination dar.

Diese Orientierungswerte bzw. Empfehlungswerte haben keine toxikologische Grundlage, das heißt, es sind keine Aussagen über die tatsächliche Gefährdung der Beschäftigten durch die nachgewiesenen Kontaminationen ableitbar. Sie stellen lediglich eine statistische Auswertung der Daten von Flächenkontaminationen im Arbeitsbereich dar. Zudem geben sie keine Auskunft über das tatsächliche Expositionsrisiko der Beschäftigten. Zytostatika-Kontaminationen auf Fußböden werden in identischer Weise bewertet wie Zytostatika-Rückstände auf Arbeitsflächen oder Gegenständen, die mit den Händen berührt werden. Auch erfolgt keine Unterscheidung der Belastungen in Abhängigkeit vom Ort der Probenahme (z.B. innerhalb des Therapieraums, Arztzimmers, Aufenthaltsraumes für das Personal). Dies verdeutlicht, dass die Wischprobenergebnisse auf jeden Fall individuell für jeden Wischprobenort beurteilt werden müssen. Dabei müssen die Arbeitsweisen und verwendeten Schutzmaßnahmen berücksichtigt werden, um für die Beschäftigten realistische von unrealistischen Kontaminationsquellen abgrenzen zu können. Es ist auch davon auszugehen, dass Kontaminationen umso geringer sind, je gewissenhafter die geforderten Arbeitsschutzmaßnahmen eingehalten werden.

Erst die Verknüpfung von Daten zur Wirkungsstärke eines krebserzeugenden Stoffes und der Belastung beim Umgang mit diesen Substanzen können Risikoinformationen geben. Von Sessink et al. [120] und Roller et al. [121] erfolgten bereits Risikoabschätzungen für Personen, die beruflich mit Zytostatika exponiert waren. Datengrundlage der Berechnungen waren Tierstudien und epidemiologische Untersuchungen. Sessink et al. berechnete für

Cyclophosphamid ein zusätzliches Krebsrisiko von 1,4 bis 10 pro 1.000.000 bei einer täglichen Aufnahme zwischen 3,6 und 18 µg Cyclophosphamid. Roller et al. [121] bestimmten für Cyclophosphamid und Etoposid spezifische Risikowerte von ca. 2×10^{-6} /mg bzw. $2-5 \times 10^{-6}$ /mg, d.h. pro kumulativ aufgenommenes Milligramm Cyclophosphamid bzw. Etoposid ist von einer Erhöhung des Lebenszeitkrebserisikos von 2: 1.000.000 bzw. 2 bis 5: 1.000.000 auszugehen.

In Deutschland wurde mit der Novelle der Gefahrstoffverordnung vom Dezember 2004 die Einführung gesundheitsbasierter Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW) für krebserzeugende Stoffe in der Luft beschlossen. Damit wurden die bis dahin etablierten Technischen Richtkonzentrationen abgelöst, da diese keine gesundheitliche Unbedenklichkeit zusicherten, sondern vom Stand der Technik abhingen. Der Ausschuss für Gefahrstoffe stellte im November 2007 das Risiko-Akzeptanzmodell vor [122]. Dieses Konzept definiert drei Risikobereiche: hohes, mittleres und geringes Risiko (Abbildung 53).

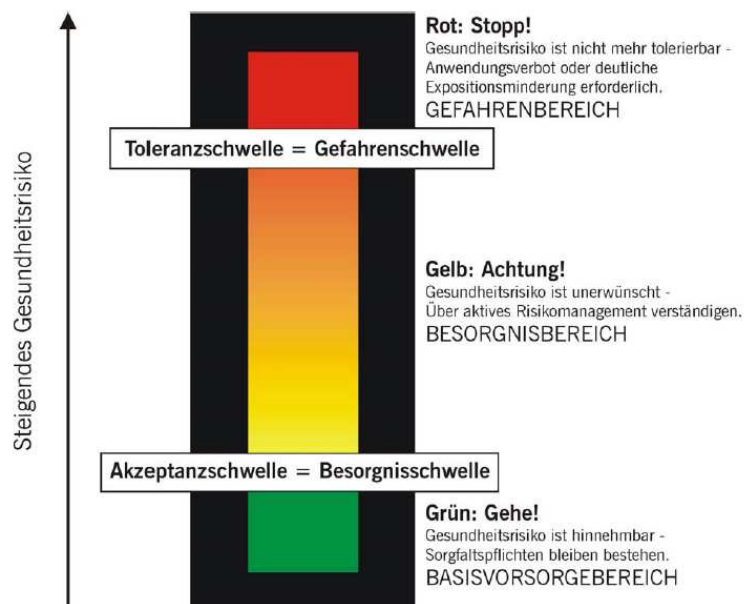


Abbildung 53: Risikoakzeptanzmodell zur Quantifizierung von Arbeitsplatzrisiken (Quelle: Abschlussbericht für das Projekt „Toleranzschwelle und Akzeptanzschwelle für Gesundheitsrisiken am Arbeitsplatz“ Projekt F 2010 im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin)

Beim Toleranzrisiko wird ein Restrisiko an Krebs zu erkranken von 4 : 1000 toleriert, das Akzeptanzrisiko ist momentan als zusätzlich Lebensarbeitszeitrisiko von 4 : 10.000 definiert. Die Expositionshöhe soll über Notwendigkeit und Dringlichkeit von Schutzmaßnahmen entschieden, wobei die Verbindlichkeit der einzelnen Maßnahmen vom jeweiligen Risikobereich abhängt. Bisher existieren nur für einzelne krebserzeugende Stoffe entsprechende Toleranz- und Akzeptanzwerte (z.B. Acrylamid, Ethylenoxid, Naphthalin, 1,3-Butadien).

Entsprechende Akzeptanz- und Toleranzschwellen für Zytostatika sind noch in weiter Ferne. Beide Werte stellen Substanzkonzentrationen in der Raumluft der Arbeitsplatzumgebung

dar. Das hohe Molekulargewicht von Zytostatika und der damit einhergehende geringe Dampfdruck [51] ist eine Erklärung für die meist negativen Ergebnissen von Studien, bei denen Zytostatika in der Raumluft bestimmt werden sollte [53, 56, 77, 123]. Gleichzeitig konnten hohe Flächenkontaminationen in der Arbeitsumgebung nachgewiesen werden [53, 77]. Es ist jedoch nicht möglich, entsprechende Akzeptanz- und Toleranzwerte von Ergebnissen des Wischprobenmonitorings abzuleiten, da Flächenkontaminationen keine Aussage über die tatsächlich aufgenommen Zytostatikamengen in den Körper der Beschäftigten zulassen. Am ehesten könnten entsprechende Werte von Daten aus Biomonitoringstudien abgeleitet werden, wie dies bereits von Sessink et al. [120] und Roller et al. [121] durchgeführt wurde (siehe oben). In der Literatur existieren Daten hierzu nur in begrenztem Umfang für eine begrenzte Anzahl an Zytostatika.

Somit stellen momentan das Wischproben- und Biomonitoring die einzig praktikablen Verfahren im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung dar, um äußere und innere Belastungen abschätzen zu können. Mit der Minimierung von Flächenbelastungen und damit einhergehend der Expositionsminimierung soll das Risiko einer gesundheitlichen Beeinträchtigung der Beschäftigten beim Umgang mit Zytostatika so gering wie möglich gehalten werden.

5.2 Biomonitoring-Studie

Im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung am onkologischen Arbeitsplatz stellen das Wischproben- und Biomonitoring geeignete Werkzeuge zur Beurteilung der Kontaminations- und Expositionssituation dar. Beide Verfahren haben ihre Stärken, aber auch Grenzen. Wischproben dienen der Identifikation von Flächenkontaminationen. Zwar ist davon auszugehen, dass geringere Flächenbelastungen auch zu einer geringeren Aufnahme führen, aber letztendlich ist keine Aussage über die tatsächliche Belastung der Beschäftigten möglich. Positive Urinproben liefern die Information, dass eine Exposition stattgefunden hat, eine Zuordnung der Kontaminationsquelle ist jedoch durch diesen Befund nicht möglich. Mit dieser Studie wurden parallel Daten zu Flächenbelastungen und zur inneren Belastung der Beschäftigten an drei aufeinanderfolgenden Tagen erhoben. Diese Informationen können somit zur Diskussion eines möglichen Zusammenhangs zwischen Flächenkontaminationen mit 5-Fluorouracil und der Ausscheidung von FBAL im Urin herangezogen werden.

5.2.1 Wischproben

Es existieren Untersuchungen, in denen wiederholte Probenahmen innerhalb von kürzeren oder auch längeren Zeitabständen durchgeführt wurde. Hierbei wurde meistens die Auswirkungen von geänderten Arbeitsweisen bzw. der Einführung neuer Hilfsmittel und Sicherheitsstandards auf die Flächenkontaminationen untersucht [40, 57, 92]. Es ist bisher noch keine Studie veröffentlicht, in welcher der Verlauf von Kontaminationen an drei aufeinanderfolgenden Tagen gemessen wurde. Es waren teils erhebliche Schwankungen der Flächenbelastungen zu verzeichnen. Da an allen drei Tagen exakt dieselben Flächen beprobt wurden und die Wiederfindungsrate und damit die Menge, die von einer Fläche während der Probennahme entfernt wurde, für 5-Fluorouracil in Abhängigkeit der Art der Oberfläche zwischen 74 und 103 % beträgt [124], bedeutet dies, dass auf allen Flächen täglich geringe, aber messbare Mengen an 5-Fluorouracil neu hinzugekommen sind.

Es sind deutliche Unterschiede im Ausmaß der Umgebungsbelastungen zwischen den drei Einrichtungen zu verzeichnen. In der Praxis und der Tagesklinik waren nahezu doppelt so häufig positive Ergebnisse nachweisbar wie in der Apotheke, auch die Höhe der Flächenbelastungen lag in der Apotheke deutlich niedriger. Deutliche Unterschiede waren auch in den ambulanten Einrichtungen an den verschiedenen Wischorten zu verzeichnen. Durchweg hoch kontaminiert waren die Fußböden vor dem Vorbereitungsplatz und die Infusionsständer. Nur geringe Zytostatika-Rückstände konnten dahingegen auf den Arbeitsflächen des Vorbereitungsplatzes und auf den Armlehnen der Therapiestühle detektiert werden. In beiden Einrichtungen wurden auch Kontaminationen an Stellen nachgewiesen, an denen Tätigkeiten ohne Handschuhe durchgeführt wurden (Schreibtisch, Arbeitsfläche ohne Zytostatika-Umgang). Es ist eher als unwahrscheinlich zu betrachten, dass die Kontaminationen vom Fußboden der Vorbereitungsplätze zur Exposition der Beschäftigten beitragen haben, jedoch stellen die Zytostatika-Rückstände auf dem Schreibtisch und der

Arbeitsfläche ohne Zytostatika-Umgang mit großer Wahrscheinlichkeit Expositionsquellen dar.

In der onkologischen Praxis war am dritten Studientag auf allen beprobten Flächen eine Zunahme der Flächenbelastungen zu erkennen. Dies spricht dafür, dass eine größere Substanzmenge freigesetzt und dann im Arbeitsbereich verteilt wurde. Da die stärksten Zunahmen an der Infusionsstange und der Infusionspumpe zu verzeichnen waren, deutet dies darauf hin, dass die Freisetzung während der Applikation erfolgte. Über die Handschuhe wurden die Kontaminationen dann auf andere Flächen verschleppt (z.B. Arbeitsfläche ohne Zytostatika-Umgang).

5.2.2 Urinproben

Die Übersichtsarbeit von Turci et al. [36] und auch neuere Studien zeigten, dass trotz der Verwendung von Schutzmaßnahmen immer noch nachweisbare Mengen an Zytostatika in den Körper der Beschäftigten aufgenommen werden. Dieser Nachweis erfolgte zum einen auf DNA-Ebene, Expositionsmarker waren beispielsweise Chromosomenabberationen [26, 28, 125] Mikronuklei [29, 125] oder Schwesterchromatid-Austauschraten [26]. Als Nachweismethode primärer DNA-Schäden wurde der Comet-Assay eingesetzt [26, 27, 29, 117-119, 126-130]. Zum anderen wurde das Zytostatikum selbst oder ein Stoffwechselprodukt im Urin der Beschäftigten nachgewiesen. Als Markersubstanzen dienten zum Beispiel Cyclophosphamid [31, 34, 35, 92, 126], Ifosfamid [92] oder Vertreter der Substanzklasse der Anthrazykline [72].

Nur einzelne Arbeiten untersuchten die Exposition der Beschäftigten mit 5-Fluorouracil, indem der Ausscheidungsmetabolit α -Fluoro- β -Alanin (FBAL) im Urin bestimmt wurde. Eine Übersicht der Veröffentlichung zeigt Tabelle 37. Der Metabolit eignet sich aus mehreren Gesichtspunkten als Indikator im Biomonitoring. 5-Fluorouracil - also das dazugehörige Zytostatikum - stellt die mit Abstand am häufigsten in der Tumorthherapie eingesetzte Substanz dar, sowohl anzahl- als auch mengenmäßig [59]. Zudem ist eine Kontamination der Urinproben bei der Probenabgabe auszuschließen, da die Proben nur auf den Metaboliten, und nicht auf 5-Fluorouracil, untersucht werden. Auch sind die metabolischen Stoffwechselwege von 5-Fluorouracil bekannt. Dies ermöglicht Aussagen über die dermale Expositionsmenge zu treffen. 5-Fluorouracil wird zu etwa 80 % in Form seines Hauptmetaboliten FBAL im Urin ausgeschieden [63, 64]. Darüber hinaus sind Daten zur dermalen Aufnahme von 5-Fluorouracil, in der Fachinformation von Efudix[®], einer 5-Fluorouracil-haltigen Creme der Konzentration 50 mg/g Creme, verfügbar [131]. Bei topischer Applikation auf intakte Haut wird ein bis zehn Prozent der verfügbaren Menge an 5-Fluorouracil systemisch resorbiert. Bei Applikation auf Hautstellen, deren Barrierefunktion pathologisch verändert ist (z.B. aufgrund Ulzerationen), kann die Absorptionsrate auf 60 bis 80 % ansteigen. Dies bedeutet, dass bei der maximalen FBAL-Konzentration von 6,54 $\mu\text{g/l}$ im Urin, bei einer durchschnittlichen Urinmengen von 300 ml und intakter Haut, die Menge an 5-Fluorouracil, die sich auf der Haut befand zwischen 29,8 und 298 μg betrug. Da bei Personen, die regelmäßig Hand-

schuhe tragen, die Haut nicht immer vollständig intakt ist, würde sich die Menge an 5-Fluorouracil, die topisch verfügbar sein muss, um eine entsprechende FBAL-Konzentrationen im Urin zu erzeugen, entsprechend reduzieren.

Tabelle 38: Nachweis von FBAL im Urin von Beschäftigten (Stand der Wissenschaft)

Quelle	Arbeitsbereich	Art der Beschäftigten (n)	pos. Proben n (%)	Konzentration FBAL (µg/l)	NG
Bos et al. [132]	Industrie	Produktionsarbeiter (4)	40 (45)	0-88,9 µg/8h	6 µg/l
Sessink et al. [133]	Industrie	Produktionsarbeiter (4)	1 (k.A.)	64,1 µg/l	60 µg/l
Rubino et al. [134] Ursini et al. [129]	Krankenhaus	Krankenschwestern von Tageskliniken (12)	2 (16,7)	30 / 1.140 µg/l	18 µg/l
		Krankenschwestern von Stationen (13)	1 (7,7)	20 µg/l	
		PTA (5)	-	-	
Turci et al. [97]	Krankenhaus	Zubereitung und Verabreichung	-	-	2 µg/l
Ndaw et al. [32]	Krankenhaus	PTA (6)	15 (28,8)	1,17-6,06 µg/l	1 µg/l
		Krankenschwestern (5)	4 (15,4)	1,27-22,7 µg/l	
		Assistenzschwestern (8)	16 (37,2)	1,00-9,85 µg/l	
diese Studie	Krankenhaus/ Praxis	Apotheke (8)	23 (21,7)	0,52-6,54 µg/l	0,5 µg/l
		Krankenschwestern (7)	10 (13,2)	0,50-1,57 µg/l	

NG: Nachweisgrenze

Vergleicht man die bisher durchgeführten Studien (Tabelle 38) mit unseren Ergebnissen zeigt sich, dass die Beschäftigten in der pharmazeutischen Industrie deutlich stärker exponiert waren. Dort werden viel größere Substanzmengen gehandhabt und die Arbeitsschritte sind mit denen in der Apotheke bzw. bei der Verabreichung der Zytostatika nicht vergleichbar. In zwei der drei weiteren Studien, die in Kliniken durchgeführt wurden, konnte FBAL im Urin detektiert werden. Mit sinkender Bestimmungsgrenze erhöhte sich dabei der Anteil positiver Ergebnisse. Im Vergleich zu unseren Ergebnissen wurden von Rubino et al. [134] seltener, aber höhere Expositionen nachgewiesen. Kein Ergebnis unserer Studie lag oberhalb deren Nachweisgrenze von 18 µg/l. Auch bei Gegenüberstellung mit den Ergebnissen von Ndaw et al. [32] zeigte sich, dass sowohl der Anteil positiver Proben als auch die Maximalwerte in der französischen Studie geringfügig höher lagen. An dieser Stelle muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Teilnehmer dieser Studie alle Urine während ihrer Arbeitszeit sammelten – vom ersten Urin vor Arbeitsbeginn bis zum letzten Urin nach Beenden der Arbeitszeit. Von Rubino et al. wurden im Monitoring nur Urinproben nach Schichtende berücksichtigt, von Ndaw et al. nur Urine vor Arbeitsbeginn und nach Beenden der Arbeit. Bei knapp der Hälfte der 33 positiven Proben dieser Studie (n=15) handelte es

sich jedoch um Proben, die während der Arbeitszeit abgegeben wurden. Dies lässt vermuten, dass von den beiden zitierten Autoren viele positive Urine nicht erkannt wurden. Jedoch erhöht sich gleichermaßen auch die Anzahl gesammelter Urine, d.h. der prozentuale Anteil von FBAL-haltigen Proben muss nicht zwangsläufig größer werden.

Wie auch bei Ndaw et al. war der prozentuale Anteil positiver Ergebnisse in der Apotheke größer als bei Krankenschwestern, die Zytostatika verabreichten (28,8 % vs. 15,4 % bzw. 21,7 % vs. 13,2 %). Eine naheliegende Erklärung für dieses Ergebnis wäre, dass in den Apotheken größere Mengen an Zytostatika gehandhabt wurden. Jedoch waren die Flächenbelastungen im Zubereitungsraum durchweg deutlich niedriger als in der Tagesklinik/Praxis. Da die Beschäftigten der Apotheke, laut den Angaben im Fragebogen, bei Tätigkeiten mit Zytostatika immer Handschuhe trugen und die dermale Aufnahme als wichtigste Expositionsroute gilt, erscheint es als wahrscheinlich, dass die Exposition außerhalb des Zubereitungsraum stattgefunden hat. Dies kann dadurch gestützt werden, dass auch positive Urinproben bei Personen gefunden wurden, die nicht im Zubereitungsraum tätig waren. Eine weitere denkbare Expositionsmöglichkeit wäre eine inhalative Aufnahme der Substanzen. Dagegen spricht allerdings, dass nur sporadisch und nicht bei mehreren Personen zu ähnlichen Zeiten positive Werte gemessen wurden und dass nahezu alle Studien mit Luftmessungen nur selten positive Ergebnisse zeigten [53, 56, 77, 123].

Am seltensten wurden positive Urinproben in der onkologischen Praxis gemessen (10 %), obwohl dort die höchsten Flächenbelastungen zu verzeichnen waren und drei der vier Beschäftigten Tätigkeiten mit Zytostatika teilweise auch ohne Schutzhandschuhe durchführten. Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass der Einsatz von persönlicher Schutzausrüstung zu einer signifikanten Abnahme der Exposition führte [31, 36, 126, 130, 135, 136]. Dies bedeutet, dass hier der konsequente Einsatz von Schutzhandschuhen die Anzahl positiver Ergebnisse noch weiter reduzieren könnte. Jedoch konnten in der Praxis und der Tagesklinik Zytostatika-Rückstände auch auf Arbeitsflächen nachgewiesen werden, auf denen ohne Schutzhandschuhe gearbeitet wurde (z.B. Arbeitsfläche ohne Zytostatika-Umgang, Arbeitsfläche des Schreibtisches). Diese Belastungen stellen sicherlich eine bedeutende Kontaminationsquellen für die Beschäftigten dar. Da auch positive Urinproben bei einer Krankenschwester nachgewiesen wurden, die nur mit der Patientenbetreuung betraut war, kann bei ihr die Exposition an eben solchen Flächen stattgefunden haben. Eine weitere Kontaminationsmöglichkeit stellen Patientenausscheidungen (z.B. Schweiß) dar.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass kein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit bzw. der Konzentration von FBAL im Urin der Beschäftigten und der Umgebungsbelastung zu erkennen war. Jedoch muss hier der Unterschied zwischen den Detektionsgrenzen beider Analyseverfahren berücksichtigt werden. Unter der Annahme einer Resorptionsrate von 10 % müssten sich 2,28 µg 5-Fluorouracil auf der Haut befinden, um 0,5 µg/l FBAL - dies entspricht der Bestimmungsgrenze des Analyseverfahrens - im Urin nachweisen zu können. Bei Verteilung dieser Substanzmenge auf eine Fläche von einem Quadratmeter würde dies einer Flächenbelastung von 228 pg/cm² entsprechen. Nur einzelne Flächen wiesen solch

hohe Belastungen auf. Zudem kann es eher als unwahrscheinlich angesehen werden, dass die Belastung von einer Fläche dieser Größe vollständig auf die Haut gelangt. Somit lässt sich folgern, dass die detektierten FBAL-Konzentrationen in den Urinproben nicht ausschließlich auf einen dermalen Kontakt der Beschäftigten mit kontaminierten Flächen zurückzuführen sind. Weitere potentielle Kontaminationsquellen könnten beispielsweise Zytostatika-Vials oder Patientenausscheidungen darstellen. Dies wäre auch eine Erklärung für die häufigeren und höheren FBAL-Belastungen der Urinproben der Beschäftigten von Apotheken im Vergleich zu denen der Tagesklinik und Praxis. In der Apotheke werden Zytostatika-Konzentrate gehandhabt, die vielfach höhere Substanzmengen enthalten als verdünnte, applikationsfertige Zytostatika-Infusionen oder Patientenausscheidungen.

Sugiura et al. [35] konnten in ihrer Studie ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Flächenkontaminationen und inneren Belastungen der Beschäftigten erkennen. Diese folgerten aus ihren Untersuchungsergebnissen, dass hohe Umgebungsbelastungen die Möglichkeit einer Exposition des Personals nicht zwangsläufig erhöht. Denn in einer Einrichtung mit hohen Flächenkontaminationen war keine Urinprobe positiv, während in anderen mit viel niedrigeren Flächenbelastungen positive Urinproben nachgewiesen werden konnten. Sugiura et al. begründeten diese Unterschiede in einem unterschiedlichen Trageverhalten von Schutzhandschuhen der einzelnen Beschäftigten. Dahingegen fanden Ursini et al. [129] beim Vergleich der Ergebnisse vom Effekt-, Bio- und Wischprobenmonitoring in einer Apotheke, einer Station und einer Tagesklinik die höchsten DNA-Schäden und FBAL-Konzentrationen im Urin von Beschäftigten der Tagesklinik. Dort wurden auch die höchsten Umgebungsbelastungen mit 5-Fluorouracil nachgewiesen. Aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse werden hierzu noch weitere Studien benötigt, die diese Fragestellung erneut bearbeiten. Eine Voraussetzung für entsprechende Korrelationsuntersuchungen müsste dann sein, dass mit den Wischproben alle Flächenkontaminationen, also auch solche außerhalb des Zubereitungs- oder Therapiebereichs, abgebildet sind und für das Biomonitoring ein ausreichend sensitives Nachweisverfahren zur Verfügung steht.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass es sinnvoll ist, parallel die Flächenbelastungen der Arbeitsplatzumgebung und die innere Belastung der Beschäftigten zu bestimmen. Die niedrigen Flächenkontaminationen im Zubereitungsraum der Apotheke, aber die häufigen und höchsten FBAL-Konzentrationen im Urin des Personals zeigten, dass auch mit Kontaminationen an Stellen zu rechnen ist, an denen eine Exposition nicht erwartet wurde oder noch andere, nicht berücksichtigte Aufnahmerouten existieren. Die alleinige Betrachtung von Wischprobenergebnissen der Apotheke sagt nichts über die tatsächliche Exposition der Beschäftigten aus, die Beschäftigten könnten dadurch sogar in falscher Sicherheit gewogen werden. Durch die Kombination beider Verfahren wird die Kontaminationssituation von zwei verschiedenen Seiten beleuchtet und die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht. Der Nachweis positiver Urinproben trotz geringer Flächenkontaminationen gibt Anlass, die tatsächliche Kontaminationsquelle zu suchen. Hierfür sollte die Arbeitsweise in allen Details, also von der Warenannahme bis zur Entsorgung in der Apotheke bzw. von der Anlieferung der Zubereitungen bis zur Entsorgung in Einrichtungen mit Zytostatika-Applikation, erneut

überdacht werden. Zudem kann durch die Kombination beider Verfahren zwischen inkorrektter Arbeitsweise einer einzelnen Person und generellen hygienischen Problemen unterschieden werden. Bei einer generellen hygienischen Problematik, das heißt positive Urinproben bei allen Beschäftigten, können Wischproben eingesetzt werden um die Kontaminationsquellen zu identifizieren. Finden sich dahingegen nur bei einzelnen Personen häufiger positive Urinproben, spricht vieles dafür, dass die Exposition in einer mangelhaften Arbeitsweise dieser Personen begründet liegt. Somit kann die Kombination beider Verfahren zur Identifikation von Freisetzung- und Verschleppungswegen aber auch zur Identifikation von Kontaminationsquellen genutzt werden, mit dem Ziel der Expositionsminimierung und damit zum Schutz der Gesundheit der Beschäftigten.

6 Fazit für die Praxis

Der Arbeitgeber ist für die Gesundheit und Sicherheit der Beschäftigten und somit für die Durchführung der Gefährdungsbeurteilung verantwortlich. Mit dem Wischprobenmonitoring steht den onkologischen Praxen und Tageskliniken eine geeignete Methode zur Verfügung, um Arbeitsplatzkontaminationen mit Zytostatika zu messen und damit Informationen über Freisetzung- und Verschleppungswege der Substanzen zu erhalten. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, dass zum Teil erhebliche Flächenbelastungen mit Zytostatika in allen beprobten Bereichen nachzuweisen waren. Auch entsprachen die Arbeitsweisen bei der Vorbereitung und Verabreichung der Zytostatika häufig nicht den Empfehlungen. Bei einigen Studienteilnehmern zeigte sich jedoch, dass ein kontaminationsarmes Arbeiten möglich war, auch wenn viele Zytostatika appliziert wurden und der Patient durch Ausscheidung der Zytostatika über Urin und Schweiß ebenfalls eine Kontaminationsquelle darstellt. Deshalb sollten in Einrichtungen mit hohen Umgebungsbelastungen die Wischprobenergebnisse von allen Mitarbeitern gemeinsam diskutiert werden, um Schwachstellen im Arbeitsablauf aufzudecken. Denn das Verhalten jedes einzelnen wirkt sich auf die gesamte Kontaminationssituation aus. Bereits durch kleine Änderungen in der Arbeitsweise sind Optimierungen möglich, deren Effektivität durch eine erneute Wischprobennahme überprüft werden kann. Dass entsprechende Verbesserungen tatsächlich erreicht werden können, konnte exemplarisch anhand von sechs Einrichtungen aufgezeigt werden.

Da die dermale Aufnahme die wichtigste Expositionsroute der Beschäftigten darstellt und Handschuhe teilweise nur unregelmäßig getragen wurden, kann an dieser Stelle nur zu einem konsequenten Einsatz von Schutzhandschuhen bei allen Tätigkeiten mit Zytostatika, also auch beim Auspacken der Zubereitungen aus der Transportbox, geraten werden. So kann das Risiko einer Aufnahme dieser Substanzen in den Körper der Beschäftigten weiter reduziert werden.

Vorhandene Flächenbelastungen können nur durch eine gründliche Reinigung entfernt werden. Es gibt jedoch nur einzelne Studien, welche die Effektivität verschiedener Reinigungsmittel, Reinigungsutensilien und Reinigungstechniken auf verschiedenen Oberflächen untersuchten. Somit ist es momentan nicht möglich, Empfehlungen für eine effiziente Reinigung von Zytostatika-Kontaminationen auszusprechen.

Obwohl davon ausgehen ist, dass Zytostatika umso seltener von Beschäftigten aufgenommen werden, je seltener Flächenbelastungen nachweisbar sind, zeigte sich im Biomonitoring, dass trotz niedrigen Flächenbelastungen Zytostatika im Urin der Beschäftigten nachgewiesen werden konnten. Dies bedeutet, dass erst die Kombination aus Bio- und Wischprobenmonitoring die Information liefern kann, ob alle für die Exposition wichtigen Stellen mit Wischproben untersucht wurden, oder ob noch unbekannte bzw. bisher nicht berücksichtigte Expositionsquellen im Arbeitsbereich existieren.

7 Zusammenfassung

Durch eine kontinuierliche Zunahme des Einsatzes von Zytostatika in der Therapie onkologischer Erkrankungen geht ein steigendes gesundheitliches Risiko für die Beschäftigten mit einher, da diese Substanzen teilweise kanzerogene, mutagene und reproduktionstoxische Eigenschaften besitzen. Mit der WIPON-Studie wurden erstmalig in Deutschland Daten zur Arbeitsweise und zur Kontaminationssituation in onkologischen Praxen und Tageskliniken erhoben. Hierfür wurden alle 137 ambulanten onkologischen Einrichtungen in Südbayern angeschrieben. Einer relativ geringen Teilnehmerzahl von 40 Praxen und Tageskliniken (Rücklaufquote = 29,2 %) steht die hohe Qualität der Wischrobenenergebnisse gegenüber, da alle Proben von derselben geschulten Person – der Autorin dieser Arbeit - genommen wurden.

Ein Fragebogen diente der Erfassung gängiger Arbeitsabläufe und Sicherheitsstandards bei der Vorbereitung und Verabreichung der Zytostatika-Zubereitungen. Die deutschen Empfehlungen zur sicheren Handhabung von Zytostatika, beispielsweise veröffentlicht von der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege [50] und der Regierung von Oberbayern [49], sind in den allermeisten Einrichtungen nur unvollständig umgesetzt. Beispielsweise verfügten nur 20 % der Studienteilnehmer über definierte Arbeitsbereiche für Zytostatika, 35 % mussten die Zytostatika-Infusionen selbst mit dem Infusionsbesteck anstechen, 32 % spülten die Infusionsleitung nach der Applikation nicht mit Trägerlösung nach und bei der Reinigung verwendeten lediglich 38 % der Praxen und Tageskliniken eine separate Ausrüstung. Es waren auch Defizite im Gebrauch der persönlichen Schutzausrüstung zu erkennen. Durchschnittlich schützten sich die Beschäftigten von 84 % der Einrichtungen immer mit Handschuhen vor einer Zytostatika-Exposition. Am seltensten fanden Handschuhe beim Auspacken der Zytostatika-Zubereitungen aus der Transportbox Verwendung, lediglich 62,5 % haben immer Handschuhe getragen.

In 28 der 40 Einrichtungen wurden Wischproben genommen, um den Arbeitsplatz auf Zytostatika-Kontaminationen zu untersuchen. Die Wischproben wurden mittels etablierten und standardisierten Analyseverfahren auf Rückstände von 5-Fluorouracil, Platin (als Marker für Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin), Cyclophosphamid, Ifosfamid, Gemcitabin, Methotrexat, Docetaxel und Paclitaxel getestet. Die Probennahme erfolgte auf Flächen und Gegenständen, die den kompletten Arbeitsablauf widerspiegeln – von der Anlieferung der Zytostatika bis zur Entsorgung (z.B. Arbeitsfläche Vorbereitungsplatz, Fußboden Therapieplatz, Infusionsständer, Zytostatika-Abfallbehälter). Insgesamt 60,9 % aller Proben waren positiv, die häufigsten Kontaminationen konnten mit 5-Fluorouracil (93,5 %) und den Platin-Zytostatika (88,4 %) nachgewiesen werden. Am seltensten waren Spuren von Ifosfamid (26 %) und Methotrexat (6,8 %) nachweisbar. Die höchsten Flächenkontaminationen konnten mit 5-Fluorouracil, Platin und Gemcitabin detektiert werden. Die höchsten Einzelbelastungen waren auf der Arbeitsfläche einer Berner Box (750.000 pg/cm² Gemcitabin) und auf dem Fußboden des Therapieplatzes (14.556 pg/cm² 5-FU) zu finden. Bei getrennter Betrachtung der verschiedenen Arbeitsschritte zeigten sich im Bereich der Vorbereitung die

geringsten Belastungen (44,4 % > NG), 66,4 % der Ergebnisse aus dem Therapieraum und 56 % aus dem Bereich der Entsorgung waren positiv. Häufig kontaminiert waren Proben von den Fußböden der Toiletten. Diese Ergebnisse zeigten, dass neben Substanzfreisetzungen aufgrund unsachgemäßer Handhabung der Substanzen auch der Patient bzw. dessen Ausscheidungen über Schweiß und Urin eine wichtige Freisetzungsquelle darstellt. Das Verspritzen von Urin bei der Toilettenbenutzung oder Aerosolbildung während des Spülvorgangs spielen eine wichtige Rolle bei den Belastungen der Toilettenfußböden. Kontaminationen am Infusionsständer und an den Armlehnen der Therapiestühle können unter anderem von Substanzausscheidungen durch den Schweiß herrühren.

Ein Ergebnis dieser Studie war, dass onkologischen Praxen häufiger mit Zytostatika belastet waren als die Tageskliniken. Auch überstiegen die Flächenkontaminationen in den Praxen die der Tageskliniken zum Teil deutlich, vor allem bei 5-Fluorouracil, Gemcitabin und Paclitaxel. Es konnte kein einzelner Faktor definiert werden, der dieses Ergebnis erklärt. Ein Zusammenspiel verschiedenster Einflüsse, wie beispielsweise eine größere Anzahl applizierter Zubereitungen in den Praxen und eine insgesamt günstigere Arbeitsweise in den Tageskliniken (häufigere Verwendung geschlossener Infusionssysteme, häufigeres Nachspülen der Infusionsleitung mit Trägerlösung, regelmäßigere Reinigung von Arbeitsflächen und Fußböden, etc) und sicherlich noch weitere Faktoren, die in dieser Studie nicht im Detail berücksichtigt werden konnte, führten zu diesem Ergebnis.

Um Hinweise auf Kontaminationsquellen und Verschleppungspfade zu erhalten, wurde untersucht, ob Zusammenhänge zwischen Arbeitsmustern und Kontaminationen auf definierten Flächen zu erkennen sind. Es zeigte sich, dass die Flächen im Bereich der Vorbereitung seltener Belastungen aufwiesen, wenn die Zubereitungen mit konnektiertem Infusionsbesteck bzw. Koppelsystem aus der Apotheke angeliefert wurden, und somit auf ein Anstechen der Infusionen in der Praxis/Tagesklinik verzichtet werden konnte. Auch hatten die Verwendung geschlossener Infusionssysteme, das Nachspülen der Infusionsleitung mit Trägerlösung und die Verwendung eines Tablett zum Transport der Zubereitungen vom Therapieplatz zum Abfallbehälter einen positiven Effekt auf die Häufigkeit von Zytostatika-Kontaminationen. Es war jedoch nicht möglich, ausgehend von der Arbeitsweise einer Einrichtung Rückschlüsse auf deren Belastungssituation zu ziehen. Außerdem bestand kein Zusammenhang zwischen der Anzahl applizierter Zubereitungen und dem Ausmaß an Flächenkontaminationen. Dies stellt ein bedeutendes Ergebnis dieser Untersuchungen dar, denn auch wenn sehr viele Zubereitungen verabreicht werden, ist somit ein Arbeiten in gering kontaminierter Umgebung möglich.

Unterschiede in den räumlichen Gegebenheiten, technischen Ausstattungen und Schutzausrüstungen führen zu einer individuellen Gestaltung der Arbeitsabläufe, kleine Unterschiede zwischen den Beschäftigten erhöhen zusätzlich die Variabilität. Zudem stellen die vorherrschenden Zytostatika-Kontaminationen das Ergebnis aus Substanzfreisetzungen und Verschleppungen dar. Gerade im Therapieraum können die beprobten Flächen nicht ausschließlich einem Arbeitsschritt zugeordnet werden. Diese vielfältigen Einflussfaktoren machen die Verabreichung der Zytostatika zu einem komplexen Prozess und es sind keine

allgemeingültigen Regeln aufstellbar, sondern jede Einrichtung muss anhand der Wischprobenergebnisse ihre Schwachstellen im Arbeitsablauf aufdecken und entsprechende Optimierungen in der Arbeitsweise vornehmen. Exemplarisch konnte in sechs Einrichtungen aufgezeigt werden, dass bei einem wiederholten Monitoring aufgrund von Änderungen in der Arbeitsweise (z.B. Anschaffung eines Abfallbehälters mit Fußpedal, Erhöhung der Reinigungsfrequenz) eine Reduktion der Flächenbelastungen zu verzeichnen war.

In einer weiteren Untersuchung wurde bei 15 Beschäftigten aus drei Einrichtungen (Apotheke, Praxis, Tagesklinik) an drei aufeinanderfolgenden Tagen die innere Belastung mit 5-Fluorouracil, durch Messung des Hauptausscheidungsmetaboliten α -Fluoro- β -Alanin (FBAL) im Urin, bestimmt. Gleichzeitig wurden die Flächenbelastungen der Arbeitsplatzumgebung mit 5-Fluorouracil am Ende jedes Tages ermittelt. Die Ergebnisse sollten zur Diskussion eines möglichen Zusammenhangs zwischen beidem herangezogen werden. Die Wischprobenergebnisse zeigten keine bis geringe Zytostatika-Belastungen der beprobten Flächen in der Apotheke, dahingegen konnten teils hohe Kontaminationen in der Praxis und der Tagesklinik nachgewiesen werden (Fußboden Vorbereitungsplatz, Infusionsständer, etc). Diese zeigten zudem starke Schwankungen in der Höhe der Kontaminationen an den einzelnen Tagen, was für täglich neue Substanzfreisetzungen bzw. -verschleppungen spricht.

Insgesamt 18,1% der untersuchten Urine wurden positiv auf FBAL getestet, wobei mindestens eine Probe bei 13 Personen positiv war (87 %). Bei den Beschäftigten der Apotheke konnten die häufigsten und höchsten Belastungen nachgewiesen werden: 21,7 % der Proben enthielten FBAL in einer Konzentration von 0,52 - 6,54 $\mu\text{g/l}$. Sechs der 36 Urinproben aus der Tagesklinik (16,7 %) und 10 % der Proben aus der Praxis waren positiv. Die Konzentration lag zwischen 0,50 und 1,21 $\mu\text{g/l}$ bei den Urinproben aus der Tagesklinik und zwischen 0,50 und 1,57 $\mu\text{g/l}$ bei den Proben von den Beschäftigten der onkologischen Praxis. Es war somit kein Zusammenhang zwischen den Flächenkontaminationen des Arbeitsplatzes mit 5-Fluorouracil und der Anzahl bzw. der Höhe der Belastungen der Beschäftigten mit FBAL erkennbar. Diese Studie zeigte, dass durch die Kombination von Wischproben- und Biomonitoring umfassendere Informationen über die Belastungssituation erhalten werden können und möglicherweise bisher unbekannte bzw. bisher nicht berücksichtigte Expositionsquellen für die Beschäftigten aufgedeckt werden können.

8 Literatur

1. Baker, G.L., et al., Malignancy following treatment of rheumatoid-arthritis with cyclophosphamide - long-term case-control follow-up-study. *American Journal of Medicine*, 1987. 83(1): p. 1-9.
2. Greene, M.H., et al., Melphalan may be a more potent leukemogen than cyclophosphamide. *Ann Intern Med*, 1986. 105(3): p. 360-367.
3. Haas, J.F., et al., Risk of leukaemia in ovarian tumour and breast cancer patients following treatment by cyclophosphamide. *Br J Cancer*, 1987. 55(2): p. 213-218.
4. Kaldor, J.M., et al., 2nd malignancies following testicular cancer, ovarian-cancer and hodgkins-disease - an international collaborative study among cancer registries. *International Journal of Cancer*, 1987. 39(5): p. 571-585.
5. Pedersen-Bjergaard, J., et al., Risk of acute nonlymphocytic leukemia and preleukemia in patients treated with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphomas. Comparison with results obtained in patients treated for Hodgkin's disease and ovarian carcinoma with other alkylating agents. *Ann Intern Med*, 1985. 103(2): p. 195-200.
6. Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke (Hrsg.), *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage. 2005.
7. Preiß, Dornoff, Hagmann, Schmieder (Hrsg.), *Taschenbuch Onkologie: Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2010/2011* (15. Auflage). 2010.
8. Krstev, S., B. Perunicic, and A. Vidakovic, Work practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs. *Med Lav*, 2003. 94(5): p. 432-439.
9. Valanis, B.G., et al., Association of antineoplastic drug handling with acute adverse-effects in pharmacy personnel. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1993. 50(3): p. 455-462.
10. Valanis, B.G., et al., Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. *Cancer Nurs*, 1993. 16(4): p. 288-295.
11. Hansen, J. and J.H. Olsen, Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. *Scand J Work Environ Health*, 1994. 20(1): p. 22-26.
12. Levine, E.G. and D. Raghavan, MVAC for bladder cancer: time to move forward again. *J Clin Oncol*, 1993. 11(3): p. 387-389.
13. Skov, T., et al., Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med*, 1992. 49(12): p. 855-61.
14. Dranitsaris, G., et al., Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract*, 2005. 11(2): p. 69-78.
15. Stucker, I., et al., Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health*, 1990. 16(2): p. 102-107.
16. Taskinen, H., et al., Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med*, 1994. 36(3): p. 311-319.
17. Valanis, B., W.M. Vollmer, and P. Steele, Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med*, 1999. 41(8): p. 632-638.

18. Selevan, S.G., et al., A Study of Occupational Exposure to Antineoplastic Drugs and Fetal Loss in Nurses. *New England Journal of Medicine*, 1985. 313(19): p. 1173-1178.
19. Hemminki, K., P. Kyyronen, and M.L. Lindbohm, Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J. Epidemiol. Comm. Health*, 1985. 39(2): p. 141-147.
20. Stucker, I., L. Mandereau, and D. Hemon, Relationship between birthweight and occupational exposure to cytostatic drugs during or before pregnancy. *Scand J Work Environ Health*, 1993. 19(3): p. 148-153.
21. Fransman, W., et al., Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes. *Epidemiology*, 2007. 18(1): p. 112-119.
22. Saurel-Cubizolles, M.J., N. Job-Spira, and M. Estryn-Behar, Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. *Lancet*, 1993. 341(8854): p. 1169-1171.
23. Valanis, B., et al., Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med*, 1997. 39(6): p. 574-580.
24. Boughattas, A.B., et al., Genotoxic risk assessment of nurses handling antineoplastic drugs. *Annales De Biologie Clinique*, 2010. 68(5): p. 545-553.
25. Bouraoui, S., et al., Assessment of chromosomal aberrations, micronuclei and proliferation rate index in peripheral lymphocytes from Tunisian nurses handling cytotoxic drugs. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2011. 31(1): p. 250-257.
26. Kopjar, N., et al., Assessment of genotoxic risks in Croatian health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs: A multi-biomarker approach. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2009. 212(4): p. 414-431.
27. Mader, R.M., et al., Longitudinal biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *J Clin Nurs*, 2008.
28. McDiarmid, M.A., et al., Chromosome 5 and 7 Abnormalities in Oncology Personnel Handling Anticancer Drugs. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2010. 52(10): p. 1028-1034.
29. Rekha Devi, P.V., et al., Genotoxicity assessment in oncology nurses handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis*, 2007. 22(6): p. 395-401.
30. Connor, T.H., et al., Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J Occup Environ Med*, 2010. 52(10): p. 1019-1027.
31. Fransman, W., et al., A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses. *Annals of Occupational Hygiene*, 2007. 51(3): p. 231-239.
32. Ndaw, S., et al., Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: Urinary alpha-fluoro-beta-alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 2010. 878(27): p. 2630-2634.
33. Pethran, A., et al., Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Occup Environ Health*, 2003. 76(1): p. 5-10.

34. Sugiura, S., et al., Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan: a pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *J Oncol Pharm Pract*, 2011. 17(1): p. 14-19.
35. Sugiura, S., et al., Multicenter study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan. *J Oncol Pharm Pract*, 2011. 17(1): p. 20-28.
36. Turci, R., et al., Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2003. 789(2): p. 169-209.
37. Mader, R., et al., Exposure of Oncological Nurses to Methotrexate in the Treatment of Osteosarcoma. *Arch Environ Health*, 1996. 51(4): p. 310-314.
38. Sessink, P.J., et al., Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*, 1992. 64(2): p. 105-112.
39. Sessink, P.J., et al., Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health*, 1994. 49(3): p. 165-169.
40. Schierl, R., A. Bohlandt, and D. Nowak, Guidance values for surface monitoring of antineoplastic drugs in German pharmacies. *Ann Occup Hyg*, 2009. 53(7): p. 703-711.
41. Maydl, A., R. Schierl, and D. Nowak, Kontaminationen mit Zytostatika auf Stationen in Krankenhäusern. *Krankenhauspharmazie*, 2005. 10(26): p. 391-397.
42. Castiglia, L., et al., Evaluation of occupational exposure to antineoplastic drugs in an Italian hospital oncological department. *Journal of Occupational Health*, 2008. 50(1): p. 48-56.
43. Ziegler, E., H.J. Mason, and P.J. Baxter, Occupational exposure to cytotoxic drugs in two UK oncology wards. *Occup Environ Med*, 2002. 59(9): p. 608-612.
44. Hedmer, M., et al., Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden. *Annals of Occupational Hygiene*, 2005. 49(7): p. 629-637.
45. Mason, H.J., et al., Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. *Annals of Occupational Hygiene*, 2005. 49(7): p. 603-610.
46. Sottani, C., et al., An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2010. 878(27): p. 2593-2605.
47. Touzin, K., et al., Evaluation of surface contamination in a hospital hematology--oncology pharmacy. *J Oncol Pharm Pract*, 2009. 15(1): p. 53-61.
48. IACR, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol.76 Some Antiviral and Antineoplastic Drugs, and Other Pharmaceutical Agents, Lyon. 2000.
49. Heese, B., A. zur Mühlen, and G. Regierung von Oberbayern, Tätigkeiten mit Zytostatika. Ein Leitfaden für die Praxis (3. aktualisierte Auflage). www.gaa-m.bayern.de/downloads/download.htm, 2009.

50. Heinemann, A., BGW Thermen: Zytostatika im Gesundheitsdienst (M 620). Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege - BWG, Hamburg, 2008.
51. Eickmann, U., Dampfdruck von Zytostatika – Problem oder Fiktion? Gefahrenstoffe - Reinhaltung der Luft, 2004.
52. Nygren, O. and C. Lundgren, Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. *Int Arch Occup Environ Health* 70, 209-214, 1997.
53. McDevitt, J.J., P.S. Lees, and M.A. McDiarmid, Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. *J Occup Med*, 1993. 35(1): p. 57-60.
54. Sessink, P.J., et al., Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm Weekbl Sci*, 1992. 14(1): p. 16-22.
55. Sessink, P.J., et al., Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures. *Arch Environ Health*, 1997. 52(3): p. 240-244.
56. deWerk Neal, A., R.A. Wadden, and W.L. Chiou, Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm*, 1983. 40(4): p. 597-601.
57. Heinemann, A., T. Kiffmeyer, and J. Tuerk, Monitoring-Effekt-Studie für Wischproben in Apotheken (MEWIP) Abschlussbericht. Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege - BWG. Köln, September, 2008.
58. Fransman, W., R. Vermeulen, and H. Kromhout, Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *Int Arch Occup Environ Health*, 2005. 78(5): p. 403-412.
59. Hoffmann, F., G. Glaeske, and R. Windt, Zytostatikarezepturen in der ambulant-ärztlichen Versorgung. *Der Onkologe*, 2011. 17: p. 55-60.
60. Schmaus, G., R. Schierl, and S. Funck, Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry. *Am J Health Syst Pharm*, 2002. 59(10): p. 956-961.
61. Sottani, C., et al., Simultaneous determination of gemcitabine, taxol, cyclophosphamide and ifosfamide in wipe samples by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry: protocol of validation and uncertainty of measurement. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007. 21(7): p. 1289-1296.
62. Brouwers, E.E.M., et al., Monitoring of platinum surface contamination in seven Dutch hospital pharmacies using inductively coupled plasma mass spectrometry. *International Archives Of Occupational And Environmental Health*, 2007. 80(8): p. 689-699.
63. Bernadou, J., et al., Complete urinary excretion profile of 5-fluorouracil during a six-day chemotherapeutic schedule, as resolved by ¹⁹F nuclear magnetic resonance. *Clin Chem*, 1985. 31(6): p. 846-848.
64. Casale, F., et al., Plasma concentrations of 5-fluorouracil and its metabolites in colon cancer patients. *Pharmacol Res*, 2004. 50(2): p. 173-179.
65. N.N., Immer häufiger kann die Krebsbehandlung ambulant erfolgen. *Gesundheitsmagazin Apotheken Umschau* 9/2008 B, 2008.
66. Robert Koch Institut, Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/KID2010.pdf>, 2010.

67. Engelhardt, Berger, Bertelsmann (Hrsg.), Das Blaue Buch Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie. 3. Auflage. Vol. 2. Auflage. 2008: Springer Medizin Verlag.
68. Berger, Engelhardt, Bertelsmann (Hrsg.), Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie. Vol. 3. Auflage. 2006: ecomed MEDIZIN.
69. NIOSH, NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. . DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165 Cincinnati, OH: US Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, 2004.
70. WorkSafeVictoria, handling cytotoxic drugs in the workplace. www.workcover.vic.gov.au, 2003.
71. Mahon, S., et al., Safe handling practices of cytotoxic drugs: the results of a chapter survey. *Oncol Nurs Forum*, 1994. 21(7): p. 1157-1165.
72. Pieri, M., et al., Biological monitoring of nurses exposed to doxorubicin and epirubicin by a validated liquid chromatography/fluorescence detection method. *Ann Occup Hyg*, 2010. 54(4): p. 368-376.
73. Nieweg, R.M., et al., Safe handling of antineoplastic drugs. Results of a survey. *Cancer Nurs*, 1994. 17(6): p. 501-511.
74. Constantinidis, T.C., et al., Occupational health and safety of personnel handling chemotherapeutic agents in Greek hospitals. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2011. 20(1): p. 123-131.
75. Ensslin, A.S., et al., Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med*, 1994. 51(4): p. 229-233.
76. Fransman, W., R. Vermeulen, and H. Kromhout, Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in Dutch hospitals: a pilot study. *Ann Occup Hyg*, 2004. 48(3): p. 237-244.
77. Kromhout, H., et al., Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. *Ann Occup Hyg*, 2000. 44(7): p. 551-560.
78. Cherrie, J.W., et al., How important is inadvertent ingestion of hazardous substances at work? *Annals of Occupational Hygiene*, 2006. 50(7): p. 693-704.
79. Hadstein, C., Untersuchungen zum Umgang mit Gefahrstoffen in Apotheken. Dissertation, Bergische Universität Wuppertal, 2010.
80. Valanis, B., et al., Antineoplastic drug handling protection after OSHA guidelines. Comparison by profession, handling activity, and work site. *J Occup Med*, 1992. 34(2): p. 149-155.
81. Stajicj, G.V., et al., Protective measures used by oncologic office nurses handling parenteral antineoplastic agents. *Oncology Nursing Society*, 1986. 13(6): p. 47-49.
82. Valanis, B. and S. L., Self protective practices of nurses handling antineoplastic drugs. *Oncology Nursing Society*, 1987. 14(3): p. 23-27.
83. Martin, S. and E. Larson, Chemotherapy-Handling Practices of Outpatient and Office-Based Oncology Nurses. *Oncology nursing forum*, 2003. 30(4): p. 575-581.

84. Minoia, C., et al., Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 1998. 12(20): p. 1485-1493.
85. Leboucher, G., et al., Evaluation of platinum contamination of a hazardous drug preparation area in a hospital pharmacy. *Bull Cancer*, 2002. 89(11): p. 949-955.
86. Harrison, B.R. and M.D. Kloos, Penetration and splash protection of six disposable gown materials against fifteen antineoplastic drugs. *J Oncol Pharm Practice*, 1999. 5(2): p. 61-66.
87. Stoikes, M.E., et al., Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to fluorouracil and methotrexate. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1987. 44: p. 1341-1346.
88. Mader, R., et al., Permeability of latex membranes to antineoplastic cancer drugs. *Int J Pharm*, 1991. 68: p. 151-156.
89. Laidlaw, J.L., et al., Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to 20 antineoplastic drugs. *Am J Hosp Pharm*, 1984. 41(12): p. 2618-2623.
90. Stover, D. and C. Achutan, Occupational exposures to antineoplastic drugs in an Oncology-Hematology Department. *J Occup Environ Hyg*, 2011. 8(1): p. 1-6.
91. Bussieres, J.F., et al., Program to monitor surface contamination by methotrexate in a hematology-oncology satellite pharmacy. *American Journal Of Health-System Pharmacy*, 2007. 64(5): p. 531-535.
92. Hedmer, M., et al., Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital. *International Archives Of Occupational And Environmental Health*, 2008. 81(7): p. 899-911.
93. Siderov, J., S. Kirsas, and R. McLauchlan, Surface Contamination of Cytotoxic Chemotherapy Preparation Areas in Australian Hospital Pharmacy Departments. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 2009. 39(2): p. 117-121.
94. Pethran, A., R. Schierl, and G. Schmaus, Wischproben an Arbeitsplätzen mit Zytostatika-Exposition. *Krankenhauspharmazie*, 2001. 22(1): p. 11-15.
95. Connor, T.H., et al., Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health Syst Pharm*, 1999. 56(14): p. 1427-1432.
96. Crauste-Manciet, S., et al., Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. *Annals of Occupational Hygiene*, 2005. 49(7): p. 619-628.
97. Turci, R., et al., Occupational exposure to antineoplastic drugs in seven Italian hospitals: the effect of quality assurance and adherence to guidelines. *J Oncol Pharm Pract*, 2010. 17(4): p. 320-332.
98. Connor, T.H., et al., Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. *Am J Health Syst Pharm*, 2002. 59(1): p. 68-72.
99. Touzin, K., et al., Cyclophosphamide contamination observed on the external surfaces of drug vials and the efficacy of cleaning on vial contamination. *Ann Occup Hyg*, 2008. 52(8): p. 765-771.
100. Wilken, A., Beobachtungen zur Außenkontamination der Primärverpackungen von Zytostatika. *Krankenhauspharmazie*, 1997. 18(1): p. 36-39.

101. Mason, H.J., et al., Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy. *Annals of Occupational Hygiene*, 2003. 47(8): p. 681-685.
102. Funck, S. and R. Schierl, Sicherheit bei der Zytostatikaherstellung. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 2004. 144(10): p. 1089-1094.
103. Sessink, P.J., et al., Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract*, 2011. 17(1): p. 39-48.
104. Wick, C., et al., Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *American Journal Of Health-System Pharmacy*, 2003. 60(22): p. 2314-2320.
105. Harrison, B.R., B.G. Peters, and M.R. Bing, Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *American Journal Of Health-System Pharmacy*, 2006. 63(18): p. 1736-1744.
106. Yoshida, J., et al., Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. *Ann Occup Hyg*, 2009. 52(2): p. 153-160.
107. Acampora, A., et al., A case study: surface contamination of cyclophosphamide due to working practices and cleaning procedures in two Italian hospitals. *Ann Occup Hyg*, 2005. 49(7): p. 611-618.
108. Turci, R., et al., Validation protocol and analytical quality in biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs. *Toxicol Lett*, 2006. 162(2-3): p. 256-262.
109. Monteith, D.K., et al., Stability and inactivation of mutagenic drugs and their metabolites in the urine of patients administered antineoplastic therapy. *Environ. Mol. Mutagen.*, 1987. 10(4): p. 341-356.
110. Benvenuto, J.A., et al., Degradation and inactivation of antitumor drugs. *J Pharm Sci*, 1993. 82(10): p. 988-991.
111. Hansel, S., et al., Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents: cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan. *Int Arch Occup Environ Health*, 1997. 69(2): p. 109-114.
112. Shea, J.A., et al., Validation of cleaning procedures for highly potent drugs. I. Losoxantrone. *Pharm Dev Technol*, 1996. 1(1): p. 69-75.
113. Barek, J., et al., Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents amsacrine, azathioprine, asparaginase and thiotepea. *Ann Occup Hyg*, 1998. 42(4): p. 259-266.
114. Castegnaro, M., et al., Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents. 2: Six anthracyclines: idarubicin, doxorubicin, epirubicin, pirarubicin, aclarubicin, and daunorubicin. *Int Arch Occup Environ Health*, 1997. 70(6): p. 378-384.
115. Touzin, K., et al., Pilot Study Comparing the Efficacy of Two Cleaning Techniques in Reducing Environmental Contamination with Cyclophosphamide. *Ann Occup Hyg*, 2010. 54(3): p. 351-359.
116. Gefahrstoffverordnung, Verordnung zum Schutz vor Gefahrstoffen (Gefahrstoffverordnung – GefStoffV) Vom 26. November 2010 (BGBl. I S 1643) geändert durch Artikel 2 des Gesetzes vom 28. Juli 2011 (BGBl. I S 1622). 2010.
117. Kopjar, N. and V. Garaj-Vrhovac, Application of the alkaline comet assay in human biomonitoring for genotoxicity: a study on Croatian medical personnel handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis*, 2001. 16(1): p. 71-78.

118. Undeger, U., et al., Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay. *Mutat Res*, 1999. 439(2): p. 277-285.
119. Laffon, B., et al., Genotoxic effects in a population of nurses handling antineoplastic drugs, and relationship with genetic polymorphisms in DNA repair enzymes. *Am J Ind Med*, 2005. 48(2): p. 128-136.
120. Sessink, P.J., et al., Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health*, 1995. 67(5): p. 317-323.
121. Roller, M., U. Eickmann, and E. Nies, BIA-Report: Krebsrisiko durch beruflichen Umgang mit Zytostatika - quantitative Betrachtungen. 2001: HVBG Sankt Augustin.
122. Gefahrstoffe, A.f., Risikoakzeptanz-Konzept des AGS. [www. baua.de](http://www.baua.de), Ausgabe 14. Januar 2011.
123. Kiffmeyer, T., et al., Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations for hazardous drugs: implication for occupational safety. *The Pharmaceutical Journal*, 2002. 268: p. 331-337.
124. Tuerk, J., et al., Development and validation of an LC-MS/MS procedure for environmental monitoring of eight cytostatic drugs in pharmacies. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 2011. 91(12): p. 1178-1190.
125. Halsen, G. and I. Kramer, Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs - the case of monoclonal antibodies. *J Oncol Pharm Pract*, 2011. 17(1): p. 68-80.
126. Villarini, M., et al., Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis*, 2011. 26(3): p. 359-369.
127. Cornetta, T., et al., Molecular biomonitoring of a population of nurses handling antineoplastic drugs. *Mutation Research*, 2008. 638(1-2): p. 75-82.
128. Sasaki, M., et al., Assessment of DNA damage in Japanese nurses handling antineoplastic drugs by the comet assay. *J Occup Health*, 2008. 50(1): p. 7-12.
129. Ursini, C.L., et al., Evaluation of early DNA damage in healthcare workers handling antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health*, 2006. 80(2): p. 134-140.
130. Yoshida, J., et al., Genotoxic risks to nurses from contamination of the work environment with antineoplastic drugs in Japan. *J Occup Health*, 2006. 48(6): p. 517-522.
131. N.N., Fachinformation Efudix® MEDA Pharma GmbH & Co KG. (Stand: 04/2009).
132. Bos, R.P., B.F.J. Weissenberger, and R.B.M. Anzion, alpha-fluoro-beta-alanine in urine of workers occupationally exposed to 5-fluorouracil in a 5-fluorouracil-producing factory. *Biomarkers*, 1998. 3(1): p. 81-87.
133. Sessink, P.J., et al., Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil. Determination of alpha-fluoro-beta-alanine in urine. *J Occup Med*, 1994. 36(1): p. 79-83.
134. Rubino, F.M., et al., Assay of urinary alpha-fluoro-beta-alanine by gas chromatography-mass spectrometry for the biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil in oncology nurses and pharmacy technicians. *Biomed Chromatogr*, 2006. 20(3): p. 257-266.

135. Kopjar, N., et al., The genotoxic risk in health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs--a comprehensive evaluation by the SCE assay. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*, 2009. 44(5): p. 462-479.
136. Maluf, S.W. and B. Erdtmann, Follow-up study of the genetic damage in lymphocytes of pharmacists and nurses handling antineoplastic drugs evaluated by cytokinesis-block micronuclei analysis and single cell gel electrophoresis assay. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2000. 471(1-2): p. 21-27.

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Beispiele für Wischprobenorte	19
Abbildung 2	Anzahl onkologischen Praxen in Nord- und Südbayern aufgegliedert nach Fachgebiet	28
Abbildung 3	Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen ohne nichtmelanotischen Hautkrebs (Deutschland 2006)	29
Abbildung 4	Beispiel Zytostatika-Cocktail einer Einrichtung mit Fachrichtung Gynäkologie (Auswertung nach Anzahl Zubereitungen)	31
Abbildung 5	Beispiel für Zytostatika-Cocktail einer Einrichtung mit Fachrichtung Gynäkologie (Auswertung nach Menge)	31
Abbildung 6	Beispiel Zytostatika-Cocktail einer Einrichtung mit Fachrichtung Gastroenterologie (Auswertung nach Anzahl Zubereitungen)	34
Abbildung 7	Beispiel Zytostatika-Cocktail einer Einrichtung mit Fachrichtung Gastroenterologie (Auswertung nach Menge)	34
Abbildung 8	Beispiel Zytostatika-Cocktail einer Einrichtung mit Fachrichtung Urologie (Auswertung nach Anzahl Zubereitungen)	36
Abbildung 9	Beispiel Zytostatika-Cocktail einer Einrichtung mit Fachrichtung Urologie (Auswertung nach Menge)	36
Abbildung 10	Beispiel Zytostatika-Cocktail einer hämatoonkologischen Einrichtung (Auswertung nach Anzahl Zubereitungen)	39
Abbildung 11	Beispiel Zytostatika-Cocktail einer Hämatoonkologischen Einrichtung (Auswertung nach Menge)	40
Abbildung 12	Beispiel Zytostatika-Cocktail einer kinderonkologischen Einrichtung (Auswertung nach Anzahl Zubereitungen)	41
Abbildung 13	Beispiel Zytostatika-Cocktail einer kinderonkologischen Einrichtung (Auswertung nach Menge)	41
Abbildung 14	Flussdiagramm der Rekrutierung der Studienteilnehmer	42
Abbildung 15	Fachrichtungen der onkologischen Praxen und Tageskliniken	43
Abbildung 16	Geographische Verteilung der Studienteilnehmer in Südbayern	44
Abbildung 17	Qualifikation der Personen mit Zytostatika-Umgang	45
Abbildung 18	Anzahl Personen mit Zytostatika-Umgang je Einrichtung	46
Abbildung 19	Anzahl Therapieplätze je Einrichtungen	46
Abbildung 20	Anzahl verabreichter Zytostatika-Zubereitungen pro Woche je Einrichtung	47
Abbildung 21	Zusammenhang zwischen der Anzahl verabreichter Zytostatika-Zubereitungen und der Anzahl Therapieplätze in Praxen und Tageskliniken	48
Abbildung 22	Spezifizierung der Lagerung der Zytostatika-Zubereitungen bis zur Applikation	49
Abbildung 23	Gibt es definierte Arbeitsflächen für Tätigkeiten mit Zytostatika?	50
Abbildung 24	Transport der Zytostatika-Zubereitungen innerhalb der Einrichtungen	51
Abbildung 25	Anlieferung der Zytostatika-Zubereitungen aus der Apotheke mit konnektiertem Infusions- bzw. Koppelsystem	52

Abbildung 26	Vorbereitung oraler Zytostatika durch Mitarbeiter onkologischer Einrichtungen	54
Abbildung 27	Verwendung geschlossener Infusionssysteme bei der Verabreichung	55
Abbildung 28	Nachspülen der Infusionsleitung mit Trägerlösung	55
Abbildung 29	5-Fluorouracil-Konzentration in der Spüllösung in Abhängigkeit vom Spülvolumen	56
Abbildung 30	Verwendung einer separaten Reinigungsausrüstung	59
Abbildung 31	Verwendung von Einmalartikeln bei der Reinigung	59
Abbildung 32	Reinigungsfrequenz verschiedener Flächen und Gegenstände	61
Abbildung 33	Verwendung von Schutzunterlagen	65
Abbildung 34	Arbeitsweise der einzelnen Studienteilnehmer (Überblick)	67
Abbildung 35	Anzahl positiver und negativer Wischproben (WP) in den verschiedenen Bereichen	73
Abbildung 36	Kontaminationsniveaus der Flächenbelastungen in Abhängigkeit vom Bereich der Probennahme (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)	74
Abbildung 37	Kontaminationsniveaus der Flächenbelastungen im Bereich der Vorbereitung (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)	76
Abbildung 38	Flächenkontaminationen auf der Arbeitsfläche des Vorbereitungsplatzes (als Boxplot in logarithmische Darstellung)	77
Abbildung 39	Kontaminationsniveaus der Flächenbelastungen im Bereich der Verabreichung (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)	79
Abbildung 40	Vergleich der Flächenkontaminationen vom Fußboden der Therapieplätze und der Eingangsbereiche der Therapieräume (als Boxplot in logarithmischer Darstellung)	81
Abbildung 41	Flächenkontaminationen an Infusionsständern und -pumpen (als Boxplot in logarithmische Darstellung)	82
Abbildung 42	Kontaminationsniveaus der Flächenbelastungen im Bereich der Entsorgung (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)	85
Abbildung 43	Vergleich der Flächenkontaminationen von Praxen und Tageskliniken im Bereich der Vorbereitung (als Boxplot in logarithmischer Darstellung)	88
Abbildung 44	Vergleich der Flächenkontaminationen von Praxen und Tageskliniken im Bereich der Verabreichung (als Boxplot in logarithmischer Darstellung)	88
Abbildung 45	Vergleich der Flächenkontaminationen von Praxen und Tageskliniken im Bereich der Entsorgung (als Boxplot in logarithmischer Darstellung)	89
Abbildung 46	Vergleich der Flächenkontaminationen in Abhängigkeit des Fachgebiets (als Boxplot in logarithmischer Darstellung)	90
Abbildung 47	Anteil Analyseergebnisse in den drei Belastungsstufen in Abhängigkeit der Anzahl verabreichter Zubereitungen pro Woche (n = Anzahl Analyseergebnisse, die in dieser Gruppe, berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)	95
Abbildung 48	Anteil Analyseergebnisse in den drei Belastungsstufen in Abhängigkeit der Anzahl verabreichter Zubereitungen pro Woche (n = Anzahl Analyseergebnisse, die in dieser Gruppe berücksichtigt wurden, berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)	95

Abbildung 49	Häufigkeit positiver und negativer Analyseergebnisse in Abhängigkeit der Anlieferung der Zytostatika mit Infusions- bzw. Koppelsystem (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)	96
Abbildung 50	Häufigkeit gering-, mittel- und hoch belasteter Analyseergebnisse in Abhängigkeit vom Einsatz geschlossener Infusionssysteme (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)	98
Abbildung 51	Häufigkeit gering-, mittel- und hoch belasteter Analyseergebnisse in Abhängigkeit vom Nachspülen der Infusionsleitung mit Trägerlösung (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)	99
Abbildung 52	Häufigkeit gering-, mittel- und hoch belasteter Analyseergebnisse in Abhängigkeit von der Verwendung von Einmalartikel bei der Reinigung (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)	101
Abbildung 53	Risikoakzeptanzmodell zur Quantifizierung von Arbeitsplatzrisiken (Quelle: Abschlussbericht für das Projekt „Toleranzschwelle und Akzeptanzschwelle für Gesundheitsrisiken am Arbeitsplatz“ Projekt F 2010 im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin)	124

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Einteilung und Wirkmechanismen antineoplastisch wirksamer Substanzen (zur parenteralen Applikation)	7
Tabelle 2	Beispiele der gefahrstoffrechtlichen Zuordnung von Zytostatika nach IARC	11
Tabelle 3	Handlungsempfehlungen zur Verbesserung der Arbeitspraxis beim Umgang mit Zytostatika [49, 50]	13
Tabelle 4	Wischprobenorte	18
Tabelle 5	Kenndaten der Analyseverfahren	21
Tabelle 6	Charakterisierung Studienteilnehmer	24
Tabelle 7	Anzahl bzw. Anteil onkologische Praxen und Patientenzahlen in Bayern aufgegliedert nach Fachgebiet	27
Tabelle 8	Therapieschemata zur Behandlung gynäkologischer Tumore	30
Tabelle 9	Therapieschemata zur Behandlung gastrointestinaler Tumore	33
Tabelle 10	Therapieschemata zur Behandlung urologischer Tumore	35
Tabelle 11	Auswahl Schemata zur Therapie des Lungenkarzinoms, des malignen Melanoms und der NHL	38
Tabelle 12	verwendete Abfallbehälter in Abhängigkeit von der Art der zu entsorgenden Güter (alle Angaben in % Einrichtungen)	57
Tabelle 13	Die zehn meistgenannten Reinigungs- und Desinfektionsmittel in alphabetischer Reihenfolge	60
Tabelle 14	Regelmäßigkeit, mit der von den Beschäftigten bei verschiedenen Tätigkeiten Handschuhe getragen wurden (Angaben in % Einrichtungen)	63
Tabelle 15	Anzahl der Nennungen zum Thema „weitere Schutzkleidung“ von Beschäftigte mit Zytostatika- Umgang	64
Tabelle 16	Übersicht der 20 am häufigsten verwendeten Substanzen in der ambulanten Tumorthherapie im Jahr 2009 (n=17 Einrichtungen)	69
Tabelle 17	Prozentualer Anteil der Zytostatika, die mit Wischproben nachgewiesen werden können, an der Gesamtmenge aller Zytostatika und die durchschnittliche Menge an Zytostatikum je Zubereitung (getrennt nach Fachgebiet)	70
Tabelle 18	Wischprobenergebnisse insgesamt: n, positive WP (%) und Perzentile der Flächenkontamination (50. / 75. / 90. /100.)	72
Tabelle 19	Einteilung der Ergebnisse für 5-FU, Pt, Gem und CP in Kontaminationsniveaus	74
Tabelle 20	Wischprobenergebnisse im Bereich der Vorbereitung: n, positive WP (%) und Perzentile der Flächenkontaminationen (50. / 75. / 100.)	75
Tabelle 21	Wischprobenergebnisse im Bereich der Verabreichung: n, positive WP (%) und Perzentile der Flächenkontaminationen (50. / 75. /100.)	78
Tabelle 22	Wischprobenergebnisse vom Fußboden der Therapieräume: n, positive WP (%) und Perzentile der Flächenkontaminationen (50. / 75. /100.)	80
Tabelle 23	Wischprobenergebnisse von den Armlehnen der Therapiestühle: n, positive WP (%) und Perzentile der Flächenkontaminationen (50. / 75. /100.)	83

Tabelle 24	Wischprobenergebnisse aus dem Bereich der Entsorgung: n, positive WP (%) und Perzentile der Flächenkontaminationen (50. / 75. /100.)	84
Tabelle 25	Wischprobenergebnisse von den Fußböden der Toiletten: n, positive WP (%) und Perzentile der Flächenkontaminationen (50. / 75. /100.)	85
Tabelle 26	Wischprobenergebnisse getrennt ausgewertet nach Praxen und Tageskliniken: n, positive WP (%) und Perzentile der Flächenkontaminationen (50. / 75. /100.)	87
Tabelle 27	Ranking der Einrichtungen nach der jeweiligen Belastungssituation (n, % WP mit geringer / mittlere / hoher Belastung), Anzahl verabreichte Zubereitungen/Woche	92
Tabelle 28	Vergleich der Flächenkontaminationen zwischen 1. und 2. Messung (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)	93
Tabelle 29	Häufigkeit positiver Analyseergebnisse in Abhängigkeit von der Reinigungsfrequenz	100
Tabelle 30	Belastungsniveaus in Abhängigkeit der Verwendung einer separaten Reinigungsausrüstung (berücksichtigt wurden die Ergebnisse von 5-FU, Pt, Gem und CP)	101
Tabelle 31	Wischprobenergebnisse der onkologischen Tagesklinik	104
Tabelle 32	Wischprobenergebnisse der onkologischen Praxis	104
Tabelle 33	Wischprobenergebnisse der Apotheke	105
Tabelle 34	Zusammenfassung der Wischprobenergebnisse	106
Tabelle 35	Ergebnisse der Untersuchung der Urinproben auf FBAL je Einrichtung	107
Tabelle 36	Anteil Wischproben mit Flächenkontaminationen größer 0,1 ng/cm	122
Tabelle 37	empfohlenen Grenzwerte in Apotheken und Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen	122
Tabelle 38	Nachweis von FBAL im Urin von Beschäftigten (Stand der Wissenschaft)	128

9.3 Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AGW	Arbeitsplatzgrenzwerte
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem
AUC	Area under the curve
BGW	Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege
cm ²	Quadratcentimeter
CMR	Cancerogen, mutagen, reproduktionstoxisch
CP	Cyclophosphamid
d	Therapietag
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Doc	Docetaxel
FBAL	α -Fluoro- β -Alanin
GC/MS	Gaschromatographie/Massenspektrometrie
GefStoffV	Gefahrstoffverordnung
Gem	Gemcitabin
GUV	gesetzliche Unfallversicherung
IF	Ifosfamid
KVB	Kassenärztliche Vereinigung Bayerns
Log	Logarithmus
MTX	Methotrexat
NG	Nachweisgrenze
NIOSH	The National Institute for Occupational Safety and Health
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
NW	Nebenwirkung
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
Pac	Paclitaxel
Perz.	Perzentil
Pg	Pikogramm
PSA	Persönliche Schutzausrüstung
Pt	Platin
PTA	pharmazeutisch-technische Assistentin
PVC	Polyvinylchlorid
q	Zykluslänge in Tagen
RNA	Ribonukleinsäure
SCLC	Small Cell Lung Cancer
TRGS	Technische Regeln für Gefahrstoffe
UV	Ultraviolettstrahlung
WHO	World health Organisation
WP	Wischproben

9.4 Fragebogen WIPON-Studie

Allgemeine Daten			
1.1 Wie viele Personen der jeweiligen Berufsgruppe...			
	...arbeiten in Ihrer Praxis?		... sind an der Verabreichung der Zytostatika und der Patientenbetreuung beteiligt?
	insgesamt	davon in Teilzeit	
Ärztin / Arzt			
Krankenschwester /-pfleger			
Arzthelfer/in, Medizinische/r Fachangestellte/r			
Medizinisch technische/r Assistent/in (MTA)			
Sekretär/in			
weitere beschäftigte Berufsgruppe: - bitte ergänzen -			
weitere beschäftigte Berufsgruppe: - bitte ergänzen -			
1.2 Welche Tumore werden in Ihrer Praxis schwerpunktmäßig behandelt?			
keine Spezialisierung - alle hämatologischen und soliden Tumore			<input type="checkbox"/>
1.3 Wie viele Therapieplätze zur medikamentösen Chemotherapie besitzen Sie?			
1.4 Wie viele Patienten werden im Durchschnitt pro Woche behandelt?			
1.5 Wie viele Zytostatika- Zubereitungen werden im Durchschnitt pro Woche verabreicht?			
1.6 Welche Zytostatika werden in Ihrer Praxis am häufigsten verabreicht? – bitte Wirkstoff- oder Handelsname ergänzen -			
1.	2.		
3.	4.		
5.	6.		
7.	8.		
9.	10.		
Das Befügen einer Jahresstatistik (01.01.2009 – 31.12.2009) ist optimal:			
Statistik über Anzahl und Menge aller verabreichten Zytostatika- Zubereitungen (inkl. Antikörper) - aufgeschlüsselt nach Anzahl Zubereitungen und Menge (in mg) je Wirkstoff.			beigefügt <input type="checkbox"/>
<i>Hinweis: Verfügen Sie selbst nicht über entsprechende Auswertungsprogramme, Statistiken dieser Art können in der Zytostatika zubereitenden Apotheke mit geringem Arbeitsaufwand erstellt werden.</i>			

Anlieferung, Lagerung und Transport

2.1 Werden die Zytostatika- Zubereitungen eingeschweißt bzw. in Folienbeutel verpackt von der Apotheke angeliefert?

ja ☐teilweise ☐Nein ☐**2.2 Spezifizieren Sie bitte die Lagerung der Zytostatika- Zubereitungen bis zur Applikation:**

	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft nicht zu
Die Zubereitungen werden in der Einschweißfolie bzw. im Folienbeutel verpackt gelagert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Zubereitungen werden an definierten Plätzen gelagert, die ausschließlich zur Lagerung von Zytostatika genutzt werden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unmittelbar neben den Zytostatika- Zubereitungen werden keine andere anderen Arzneimittel oder Produkte gelagert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.3 Sind Arbeitsplätze, auf denen ein Umgang mit Zytostatika stattfindet (z.B. auspacken, zubereiten) als solche ausgewiesen und findet in diesen Bereichen keinerlei andere Tätigkeit statt?

ja ☐teilweise ☐nein ☐**2.4 Wie erfolgt der Transport der Zubereitungen innerhalb Ihrer Praxis?**

	vor der Applikation	nach der Applikation (zum Abfallbehältnis)
auf einem Tablett	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
in der Hand	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sonstiges: - bitte ergänzen -	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vorbereitung zur Applikation

3.1 In welchem Raum werden die Zytostatika- Zubereitungen für die Applikation vorbereitet? (z.B. Anstechen der Infusionsbeutel, Befüllen des Infusionsbestecks)

in einem separaten Vorbereitungsraum	<input type="checkbox"/>
im Labor	<input type="checkbox"/>
im Therapieraum	<input type="checkbox"/>
sonstiges: - bitte ergänzen -	<input type="checkbox"/>

3.2 Werden die Zytostatika- Infusionsbeutel bzw. -flaschen bereits mit vorbefülltem Überleitungssystem (z.B. Cyto-Set®) oder verbefülltem Infusionsbesteck von der Apotheke geliefert?

ja ☐teilweise ☐nein ☐**3.3 Mit welcher Lösung ist bzw. wird das Infusionssystem vorbefüllt?**

Trägerlösung (NaCl 0,9%, Glucose 5%)	<input type="checkbox"/>
mit der entsprechenden Zytostatikallösung	<input type="checkbox"/>

3.4 Wie häufig werden Zytostatika- Infusionen verabreicht, die in Glasflaschen zubereitet sind?

☐ häufig☐ regelmäßig☐ selten☐ nie

3.5 Besitzen die mit Zytostatika- Lösung befüllte Spritzen einen Luer- Lock-Anschluss?		ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
---	---	-----------------------------	-------------------------------

3.6 Kommt es vor, dass Sie aus den Zubereitungen vor der Applikation Zytostatika- Lösung entnehmen? (z.B. aufgrund einer Dosisreduktion)	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
---	-----------------------------	-------------------------------

3.7 Spezifizieren Sie bitte die patientenspezifische Vorbereitung oraler Zytostatika:			
	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft nicht zu
Die Vorbereitung erfolgt in einem gesonderten Arbeitsschritt – es werden nicht gleichzeitig andere Fertigarzneimittel vorbereitet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die oralen Zytostatika werden mit einer Pinzette angefasst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die oralen Zytostatika werden in Einmal-Medikamentenbecher gegeben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.8 Ist das Teilen / Mörsern von Tabletten oder das Öffnen von Kapseln nicht zu umgehen erfolgt dies ...	
...auf offener Arbeitsfläche ohne zusätzliche Schutzvorkehrungen	<input type="checkbox"/>
...in einem Druckverschlussbeutel	<input type="checkbox"/>
...unter einem Abzug	<input type="checkbox"/>
...unter einer Sicherheitswerkbank	<input type="checkbox"/>
...die Herstellung/Vorbereitung erfolgt in der Apotheke	<input type="checkbox"/>
sonstiges: - bitte ergänzen -	<input type="checkbox"/>

<i>Applikation</i>			
4.1 Verwenden Sie spezielle Zytostatika- Infusionssysteme (geschlossene Systeme) um Umsteckvorgänge während der Applikation zu vermeiden?	ja <input type="checkbox"/>	teilweise <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>

4.2 Wird am Ende der Verabreichung die Infusionsleitung mit Trägerlösung (NaCl 0,9%, Glucose 5%) nachgespült?	ja <input type="checkbox"/>	teilweise <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
--	-----------------------------	------------------------------------	-------------------------------

<i>Entsorgung</i>		
5.1 Werden nach der Applikation der Zubereitungen die Infusionssysteme komplett als geschlossenes System entsorgt?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>

5.2 Werden die anfallenden Zytostatikaabfälle unmittelbar am Entstehungsort entsorgt? (z.B. im Therapieraum)	ja <input type="checkbox"/>	nein, es gibt nur eine zentrale Sammelstelle <input type="checkbox"/>
---	-----------------------------	---

5.3 Welche Art von Abfallbehälter verwenden Sie?

	Leergut (z.B. leere Spritzen, Infusionsbeutel / -flaschen)	nicht bzw. nicht vollständig applizierte Zubereitungen	schwach konta- minierte Materialien (z.B. Handschuhe, Tupfer)	stark kontaminierte Materialien
Behältnisse in Kombination mit einem Gerät zum automatischen Einschweißen (PactoSafe®)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Behälter mit Schwing- oder Klappeckel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
offener Behälter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sonstiges: - bitte ergänzen-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Reinigung**6.1 Welches Reinigungsmittel verwenden Sie...** – bitte ergänzen Sie jeweils die Produktbezeichnung -

...zur Reinigung von Arbeitsflächen / Gegenständen?	
...zur Reinigung des Fußbodens?	

**6.2 Welches Desinfektionsmittel verwenden Sie zur Flächen-
desinfektion?**

6.3 Verwenden Sie für die Reinigung der Bereiche, in denen ein Umgang mit Zytostatika stattfindet, eine separate Reinigungs- ausrüstung? (z.B. Wischmopp)	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
--	-----------------------------	-------------------------------

**6.4 Werden zur Reinigung Einmalartikel eingesetzt?
(z.B. Wischtücher)**

ja <input type="checkbox"/>	teilweise <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
-----------------------------	------------------------------------	-------------------------------

6.5 Wie regelmäßig werden folgende Bereiche gereinigt?

	mehrmals täglich	täglich	2-3x pro Woche	1x pro Woche	seltener als 1x pro Woche
Fußboden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arbeitsflächen, auf denen ein Umgang mit Zytostatika stattfindet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lagerorte der Zubereitungen bis zur Applikation (z.B. Tablett, Kühlschrank- fach)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infusionsständer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infusionspumpe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Therapiestühle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiententoiletten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Unbeabsichtigte Freisetzung von Zytostatika**7.1 Wie häufig wird eine Freisetzung von Zytostatika- Lösung beobachtet? (z.B Bruch, Auslaufen)**

1x pro Tag <input type="checkbox"/>	1x pro Woche <input type="checkbox"/>	1x pro Monat <input type="checkbox"/>	1x pro Quartal <input type="checkbox"/>	1x pro Jahr <input type="checkbox"/>	seltener als 1x pro Jahr <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
--	--	--	--	---	---	---------------------------------

7.2 Können Sie ein konkretes Beispiel einer Freisetzung kurz schildern? (Wie viel Lösung wurde freigesetzt? Was war die Ursache der Freisetzung?)

--

7.3 Verwenden Sie zur Beseitigung einer unbeabsichtigten Freisetzung von Zytostatika ein Dekontaminationsset? (z.B. Spill-Kit®)ja ☐teilweise ☐nein ☐**Persönliche Schutzmaßnahmen****8.1 Welcher Handschuh wird bei folgenden Tätigkeiten in welcher Regelmäßigkeit getragen?**

	Medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch		Zytostatika- Handschuhe (Schutzhandschuh gegen Chemikalien und Mikroorganismen)	
Auspacken der Zubereitungen aus der Transportbox/ -tasche und Verbringen an den Lagerort	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie
Vorbereitung der Zubereitungen zur Applikation	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie
Konnektieren des Infusionsbestecks an den Patienten	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie
beim Verabreichen von Bolusinjektionen	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie
Abnahme und Entsorgung der applizierten Infusionen	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie
bei der Vorbereitung oraler Zytostatika	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie
bei der eigenen Zubereitung von Zytostatika	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie
beim Umgang mit Patientenausscheidungen (z.B. Erbrochenen)	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie
Reinigung (ausgeführt von medizinischen Mitarbeiter)	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie
Reinigung (ausgeführt vom Reinigungspersonal)	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> nie

8.2 Werden Handschuhe sofort nach Beenden einer Tätigkeit im Umgang mit Zytostatika ausgezogen - bevor Tätigkeiten ohne Kontaminationsgefahr (z.B. Dokumentation) begonnen werden?	ja <input type="checkbox"/>	teilweise <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
---	-----------------------------	------------------------------------	-------------------------------

8.3 Welche weiteren persönlichen Schutzmaßnahmen verwenden Sie?			
	immer	nie	nur bei folgender Tätigkeit: z.B. Entfernung von Verschüttungen, Zubereitung
bereichseigene Kleidung (z.B. OP-Kleidung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Schutzkittel aus Baumwolle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
flüssigkeitsabweisender Schutzkittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
bereichseigene Schuhe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Überschuhe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Haube	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Schutzbrille mit Seitenschutz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mundschutz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Atemschutzmaske	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
sonstiges:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

8.4 Verwenden Sie Tupfer / Kompressen? (z.B. beim Anstechen von Infusionen, Entlüften von Spritzen, Dekonnektieren)	ja <input type="checkbox"/>	teilweise <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
--	-----------------------------	------------------------------------	-------------------------------

8.5 Werden Flächen, auf denen Tätigkeiten mit zytostatikahaltigen Zubereitungen stattfinden, durch saugfähige, nach unten undurchlässige Unterlagen geschützt?	ja <input type="checkbox"/>	teilweise <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
---	-----------------------------	------------------------------------	-------------------------------

<i>Fortbildungen zum sicheren Umgang mit Zytostatika</i>				
9.1 Wie regelmäßig werden die Mitarbeiter zu sicherheitsrelevanten Fragen im Umgang mit Zytostatika geschult?				
2 mal pro Jahr und häufiger <input type="checkbox"/>	1 mal pro Jahr <input type="checkbox"/>	1 mal in zwei Jahren <input type="checkbox"/>	seltener als alle zwei Jahre <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
Enthalten diese Fortbildungen praktische Übungen?			ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>

<i>Zubereitung von Zytostatika</i>		
10.1 Bereiten Sie in Ihrer Praxis selbst Zytostatika oder monoklonale Antikörper zu?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Wenn ja, beantworten Sie bitte den nachfolgenden Fragebogenabschnitt „Zubereitung von Zytostatika“		

10.2 In welcher Regelmäßigkeit bereiten Sie Zytostatika selbst zu?			
mehrmals täglich <input type="checkbox"/>	wenige Zubereitungen pro Woche <input type="checkbox"/>	wenige Zubereitungen pro Monat <input type="checkbox"/>	wenige Zubereitungen pro Jahr <input type="checkbox"/>

10.3 Welche Zytostatika bereiten Sie am häufigsten selbst zu? – bitte Wirkstoff- oder Handelsname und Applikationsform ergänzen -

Wirkstoff	Applikationsform z.B. Infusion, Pumpe, Spritze
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	

10.4 Wo wird zubereitet?

auf offener Arbeitsfläche	<input type="checkbox"/>
unter einem Abzug	<input type="checkbox"/>
in einer mikrobiologische Sicherheitswerkbank (z.B. Berner Box)	<input type="checkbox"/>
unter einer speziellen Zytostatika- Sicherheitswerkbank	<input type="checkbox"/>
Isolator	<input type="checkbox"/>
sonstiges: - bitte ergänzen -	<input type="checkbox"/>

dieser Arbeitsplatz zur Herstellung der Zytostatika- Zubereitungen befindet sich:

in einem abgetrennten Zubereitungsraum	<input type="checkbox"/>
im Labor	<input type="checkbox"/>
im Therapieraum	<input type="checkbox"/>
sonstiges: - bitte ergänzen -	<input type="checkbox"/>

Ihre Anmerkungen
11.1 Ihre Empfehlungen zur Verbesserung der Sicherheit von Personen, die Zytostatika verabreichen und Krebspatienten betreuen:

--

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützten.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dennis Nowak für die Überlassung des interessanten Themas und dass er mir durch die Bereitstellung der Arbeitsmöglichkeiten im Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin die Anfertigung dieser Dissertation ermöglichte.

Ein ganz spezieller Dank gilt Herrn Dr. Rudolf Schierl für die hervorragende Betreuung. Durch seine Diskussionsbereitschaft und wertvollen Anregungen hat er mich stets bei der Durchführung und Anfertigung dieser Arbeit unterstützt.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, die mir fachlich zur Seite standen. Ganz besonders danke ich Frau Elke Fischer und Herrn Stefan Gröbmair für die Durchführung der Wischproben-Analysen. Und meiner Mitdoktorandin Kim danke ich für ihre Freundschaft und ihr immer offenes Ohr.

Der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, insbesondere Herrn Dr. André Heinemann, danke ich für die finanzielle Unterstützung dieser Studie. Bei Herrn Fischaleck und der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns möchte ich mich bedanken, dass sie mir die statistischen Daten über onkologische Praxen in Bayern zur Verfügung stellten.

Ich bedanke mich bei Jan Mathias Köhler für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Mein Dank gilt auch allen Praxen und Tageskliniken für ihre Teilnahme an dieser Studie und die gute Kooperation.

Meinen Eltern danke ich für die liebevolle Unterstützung und ihre aufmunternden Worte und dafür, dass sie mir das alles ermöglicht haben und immer für mich da sind.